

U.N.A.M.

11212
A.M.A.L.A.C.

**CENTRO DERMATOLOGICO
"DR. LADISLAO DE LA PASCUA"**

***EFICACIA TERAPEUTICA DEL PIRITONATO
DE ZINC AL 0.2% Vs ALQUITRAN DE HULLA
AL 0.9% EN PACIENTES CON PSORIASIS DE
PIEL CABELLUDA***

**TESIS DE POSTGRADO EN
DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA
Y MICOLOGIA**

DRA. EDITH JIMENEZ ARANDIA

DIRECTORA:

DRA. OBDULIA RODRIGUEZ RODRIGUEZ

ASESOR:

DR. VIRGILIO SANTAMARIA GONZALEZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1997
1994 - 1996



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



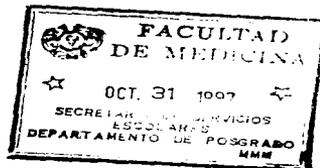
Vo. Bo.

**DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.
DIRECTORA Y PROFESORA TITULAR DEL CENTRO**



Vo. Bo.

**DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ
JEFE DE ENSEÑANZA Y PROFESOR ADJUNTO**



A mis papás por haber confiado en mí y haberme apoyado en todo momento. Muchas gracias, los quiero mucho.

A mi esposo con quién nos apoyamos mutuamente para seguir adelante y alcanzar la profesión que nos propusimos; a mi médico preferido, por aceptarme como soy y acompañarme en el camino de la vida.

*A mi hijo que es el regalo más grande que DIOS me ha dado, por hacer más agradables mis días.
A Karen y a todos mis sobrinos, los recuerdo mucho.*

A mis hermanos por su apoyo incondicional y recordarme siempre a pesar de la distancia.

A Guichy con mucho cariño por haberme servido como ejemplo para seguir adelante.

A mis amigos Martín, Doria y Blanca por los momentos agradables que solíamos compartir.

Con mucho cariño a Ninoska, Moisés y Charito. La amistad perdura a través de la distancia y el tiempo.

Al Dr. Julio Enríquez y Dra. de Alba, " July " y " Chaito " por haber compartido conmigo su amistad y experiencia. Muchas gracias ! porque aprendí algo más que Cirugía Dermatológica al convivir con ustedes.

A la Universidad Mayor de San Simón (UMSS) y a los maestros, que apesar del poco estímulo que reciben se esfuerzan por que las bases de nuestros conocimientos sean firmes

A México, al que considero mi segundo país y a los mexicanos por no haberme hecho sentir extranjera, a pesar de estar tan lejos de mi país Bolivia.

A la Dra. Obdulia Rodríguez R. por haberme permitido ser parte de esta gran familia que es el Centro Pascua

Al Dr. Virgilio Santamaría por su asesoría

Un especial agradecimiento por su colaboración desinteresada, a los Drs. Julio Enriquez M. y Fermín Jurado S. a quienes admiro como profesionales.

A las Dras. Josefa Novales y Gisela Navarrete por su amistad y enseñanzas. A todos los maestros por su dedicación

Al Centro Dermatológico Pascua por la oportunidad.

A los residentes , al Ing. J. Luis Angeles, al Dr. Hugo Alarcon y todos los que colaboraron para que este trabajo culmine.

A los pacientes a quienes nos debemos.

d) PSORIASIS GIRATA	32
e) PSORIASIS OSTRACEA	32
f) PSORIASIS FOLICULAR	32
g) PSORIASIS RUPIOIDE	32
h) PSORIÁISIS NUMULAR	32
i) PSORIASIS VERRUCIFORME	32
<i>VII FORMAS ESPECIALES DE PSORIASIS</i>	<i>33</i>
1.-PSORIASIS DE LAS MUCOSAS	33
2.-PSORIASIS DE LA CARA	33
3.- PSORIASIS DE LOS PLIEGUES (INVERTIDA)	34
4. PSORIASIS PALMO-PLANTAR	34
5.- PSORIASIS DE UÑAS	35
6. PSORIASIS DE PIEL CABELLUDA	36
7. ERITRODERMIA PSORIASICA	37
8. PSORIASIS PUSTULOSA	40
8.1 Psoriasis pustulosa palmo-plantar	41
8.2 Psoriasis Pustulosa generalizada de Von Zumbusch	42
8.3 Impetigo Herpetiforme	43
8.4 Psoriasis Exantemática Pustulosa	44
8.5 Psoriasis Pustulosa Infantil y Juvenil	44
9. ARTRITIS PSORIASICA	44
<i>VIII HISTOPATOLOGIA</i>	<i>48</i>
<i>IX DIAGNOSTICO DIFERENCIAL</i>	<i>51</i>
<i>X. TRATAMIENTO</i>	<i>52</i>
1. Tratamiento tópico	53
<i>Emolientes inactivos</i>	<i>53</i>
<i>Acido Salicilico</i>	<i>54</i>
<i>Alquitranes</i>	<i>54</i>
<i>Alquitrán de Hulla</i>	<i>54</i>
<i>Antralina</i>	<i>57</i>
<i>Piritionato de Zinc</i>	<i>59</i>

INDICE

I DEFINICIÓN	4
II HISTORIA	5
Historia de la psoriasis en México	6
III EPIDEMIOLOGIA	7
IV ETIOPATOGENIA	9
A) Predisposición genética	9
B) Factores precipitantes	11
C) Teorías de la patogenia de la psoriasis	12
D) Características del infiltrado dérmico	18
a) Subpoblaciones Linfocitarias	18
b) Circulación intraepidérmica de linfocitos e interacción con el queratinocito	19
c) Características inmunes del queratinocito psoriásico: moléculas de superficie	20
d) Células de Langerhans	21
e) El dendrocito- macrófago dérmico	21
f) La vascularización en la psoriasis	22
g) Polimorfonucleares (PMN)	22
E) Citocinas	23
F) Modelo de la inmunopatogénesis de psoriasis	25
G) Fenómeno de Köebner	25
H) Neuropeptidos	26
I) Metabolismo del Acido Araquidonico (AA)	27
J) Complemento	28
V CLINICA	29
a) TOPOGRAFIA	29
b) MORFOLOGÍA	29
VI CLASIFICACION	30
a) PSORIASIS EN GOTAS	31
b) PSORIASIS EN PLACAS	31
c) PSORIASIS ANULAR	32

<i>Esteroides</i> _____	60
<i>Calcipotriol-</i> _____	62
2.- Tratamiento Sistémico _____	64
<i>Diamino Difenil Sulfona</i> _____	64
<i>Inmunosupresores utilizados en la psoriasis</i> _____	64
<i>Metotrexate</i> _____	65
<i>Efectos Secundarios</i> _____	69
<i>Ciclosporina</i> _____	71
<i>Fototerapia</i> _____	75
<i>Fotoquimioterapia (PUVA).</i> _____	77
<i>Retinoides sistémicos.</i> _____	79
PROTOCOLO DE INVESTIGACION: _____	84
PROBLEMA _____	84
HIPÓTESIS _____	84
OBJETIVOS _____	84
JUSTIFICACIÓN _____	85
DISEÑO _____	85
DESCRIPCION DE LA INVESTIGACION _____	86
METODO DE EVALUACION Y ANALISIS ESTADISTICO _____	88
ESTADISTICA _____	
PROBLEMAS ETICOS _____	93
CARTA DE CONSENTIMIENTO _____	93
CALENDARIO DE ACTIVIDADES _____	93
RESULTADOS _____	93
CONCLUSIONES _____	97
BIBLIOGRAFIA _____	123

I DEFINICIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica, de causa desconocida , con predisposición genética, manifestada por los antígenos de histocompatibilidad (HLA) e influenciada por factores desencadenantes como traumatismos, infecciones, stress y medicamentos, entre otros.

Se caracteriza por queratinopoyesis acelerada y se manifiesta con la presencia de placas eritematoescamosas que comprometen diversas partes de la piel, predominando en las prominencias extensoras (codos, rodillas), región sacrocoxígea y piel cabelluda; pero también afecta palmas y plantas, pliegues axilares e inguinales (psoriasis invertida) además de articulaciones, uñas y otras topografías más raras como la lengua^{1,2} y serosas.¹

II HISTORIA

Es difícil fijar la época de la aparición de la psoriasis, como entidad patológica que afecta al hombre, posiblemente los primeros que adquirieron la enfermedad hayan sido animales inferiores a la escala biológica, ya que se ha comprobado que los primates padecieron esta enfermedad.^{4,5}

Del papiro de Ebers y Edwin Smith que fue redactada en el periodo de la llegada de los hebreos a Egipto (1150 años a.C.) y su éxodo (1320 a.C.) procede la gran parte de los conocimientos médicos relacionados con los padecimientos de la piel que hablan sobre todo de dermatosis eritemato-escamosas. Esos conocimientos se remontan al reino antiguo cuando se erigieron las pirámides de Keops, Kefren y Mikerinos.^{4,5}

En la biblia se dio el término "Zaraath" para denominar a la lepra y en la actualidad se cree que éste incluía a la psoriasis, ictiosis, entre otras dermatosis.

En Babilonia se usó el término de "Qulipui" para designar costra y escamas en la piel. El uso de "Alphos" (blanco) provocó nuevas confusiones ya que aparentemente se trataba de lepra inicial u otras dermatosis como vitiligo y morfea.^{3,4,5,6}

En 1808 Roberth Willam (médico inglés) realizó la primera descripción acertada de la psoriasis, aceptándose su autonomía como dermatosis. La clasificó en 11 tipos en base a la forma, tamaño, topografía, y evolución de las lesiones, sin embargo a las formas figuradas las llamó lepra vulgar.⁷

En 1837 Alibert, el padre de la dermatología francesa usaba el término psoriasis para agrupar varias dermatosis eritemato-escamosas.

Ferdinand Von Hebra (1816-1880) famoso dermatólogo Vienés, da una completa descripción de la psoriasis y elimina en definitiva el término de "Lepra Vulgaris".

Heinrich Köebner (1838-1940) dermatólogo Alemán hace la descripción de la reacción isomórfica que lleva su nombre: Fenómeno de Köebner.

John Cuning Munro (1858-1910) junto con Raymound Sabraud, describen los histológicamente llamados microabscesos de Munro- Sabraud, que no son patognomónicos, pero si muy sugestivos de psoriasis.

Lang entre 1878-1879 habla de una teoría infecciosa. Ducrey en 1887 basándose en estudios experimentales niega esta teoría. Piffard y Camphell hacen un amplio estudio acerca de los aspectos hereditarios de la psoriasis. Y el primero en recomendar la crisarobina en el tratamiento de la psoriasis fue Balmanno Squire en 1876, medicamento ya utilizado en la india para la tiña. El lugar de origen de la crisarobina es Brasil donde se le conoce como "polvo de araroba".^{3,4,5,6,7}

Historia de la psoriasis en México

Existen datos suficientes para hacernos pensar que la psoriasis existió desde antes de la conquista. En el código Badiano se mencionan diversas dermatosis dentro de ellas una tiene como característica principal el aspecto particularmente escamoso y a la que se denominó como "Mentagra", para cuyo tratamiento se utilizaban hierbas en forma tópica.^{3,6,7}

Sahagún en su libro "Historia General de las cosas de la nueva España" menciona varias dermatosis (sin describir ha cada una). Parece ser que dentro de los términos de sarna y lepra abarcaba otras dermatosis, entre ellas la psoriasis.^{3,7}

III EPIDEMIOLOGIA

La psoriasis es una enfermedad distribuida por casi todo el mundo, siendo más frecuente en Europa y Norteamérica. Afecta a todos los grupos raciales, aunque se ha visto que en Estados Unidos afecta más caucásicos que negros. Parece ser también que no afecta a indios del Norte y Sudamérica.^{6,7,8} Así mismo es común en Africa Oriental pero rara en los nativos de Africa Occidental.⁷

Afecta al 0.4 - 6% de la población mundial. En Europa y Estados Unidos de Norteamérica (EUA) compromete al 1-2%. En México es una de las 15 enfermedades más frecuentes, pero no pasa más del 2% de todas las dermatosis.^{7,8}

Ambos sexos se comprometen por igual, en las mujeres aparece en forma más precóz. Se presenta en cualquier edad, predominando entre la segunda y cuarta década de la vida^{1,2,8}. En un amplio estudio realizado en EUA se encontró un promedio de 27.8 años en la edad de aparición de la enfermedad y el 35% del muestreo ya estaba afectado antes de los 20 años.^{8,11}

Los niños están afectados en 10-15% siendo más frecuente en niñas (2:1). Lerner publicó tres casos de lactantes con psoriasis, destacando que ninguno de ellos tenía antecedentes familiares de la enfermedad, concluyendo que podría tratarse de psoriasis congénita.^{12,13} Puede afectar a niños pequeños o recién nacidos.

En los niños está precipitada por infecciones frecuentemente, sobre todo por estreptococias amigdalares o no^{1,2,3,7,8,14} y con menor incidencia después del sarampión o tña.¹² La asociación de psoriasis gutata e infección por estreptococo β hemolítico del grupo A está bien establecida^{1,2,6,7,11,13,14,15,16,17,18,19,20,21} habiéndose encontrado el antígeno estreptocócico mediante inmunofluorescencia dentro y alrededor de las papilas dérmicas de la piel afectada y el anticuerpo en los macrófagos, células dendríticas y epidérmicas.²¹

La forma más frecuente en la infancia es la gutata^{1,7,8,12,14,21}; pero en algunas poblaciones como Kuwait predomina la variedad en placas²², siendo en éste último caso la piel cabelluda y rodillas la topografía más afectada.

No parece haber influencia climática ni socioeconómica, aunque se dice que puede ser menos frecuente en países con mucho sol, lo cuál no se ha demostrado⁷.

En estudios familiares se ha visto que en más del 33% (13-45%)² de los pacientes hay antecedentes de parientes afectados.^{7,10,23}

La base genética está apoyada en estudios del HLA. La prevalencia exacta de psoriasis no puede determinarse porque las condiciones ambientales a menudo influyen en la aparición clínica de las lesiones. Puesto que factores genéticos y ambientales contribuyen a la enfermedad clínica, se deduce de ello que hay grandes diferencias en la prevalencia de la psoriasis entre diferentes grupos étnicos y en diferentes partes del mundo¹¹.

IV ETIOPATOGENIA

En años recientes se ha acumulado mucha información nueva relativa a aspectos bioquímicos, inmunológicos y cinéticos de esta enfermedad. Se describirá: predisposición genética, factores precipitantes, patogénesis incluyendo la inmunología y la bioquímica, finalmente el fenómeno de Köebner.

A) Predisposición genética. -

La base genética de la psoriasis es incuestionable y se fundamenta en las pruebas de diversos estudios de población, realizados con gemelos y del análisis de árboles genealógicos, a los que recientemente se han añadido los estudios de los HLA.¹

Hoede encontró pruebas de que se trata de un problema heredado en el 80% de las familias psoriásicas, observadas en Wurzburg durante un periodo de 75 años. La psoriasis fué tres veces más frecuente en los hermanos psoriásicos en los que uno de los padres presentaba la enfermedad, que en aquellos hermanos cuyos padres no estaban afectados. En 9 casos de psoriasis conyugal, 21 de 33 niños presentaban la enfermedad.¹

Hay evidencia de que hay un gen en el cromosoma 17q que está relacionado con la enfermedad.¹⁶ Hay un haplotipo predisponente con diferentes expresiones fenotípicas.^{1,7}

Así mismo se habla de la contribución de factores genéticos en la edad de inicio, el tipo clínico, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.¹

La psoriasis se ha clasificado de acuerdo al antecedente genético en tipo I y II. En el tipo I hay antecedente de familiares con la enfermedad.¹⁸

Si los padres tienen diferentes tipos de psoriasis, el riesgo de que el hijo tenga la enfermedad es menor que cuando ambos tienen el mismo tipo clínico de psoriasis.

Cuando ninguno de los padres tiene la enfermedad pero ambos son heterocigotos, el riesgo es significativamente mayor que si tuvieran el mismo tipo de psoriasis. ²⁴

Los antígenos HLA más frecuentemente encontrados fueron CW6, DR7, B8, B13, B17, B27, B35, B37, D11, BW16, BW37 y la relación con éstos antígenos es más frecuente en pacientes cuyo cuadro clínico es de inicio temprano. ^{1,2,7,15,25}

El HLA CW6 se ha encontrado 7-10 veces más a menudo en psoriásicos que en pacientes testigo. ^{7,10,25,26,27}

Se ha asociado al HLA B17 con la psoriasis en gotas y palmoplantar. ^{7,8,12}

Los antígenos HLA B8, B27 y B35 se relacionan con las formas pustulosas y artropatía psoriática ^{7,12}

Los antígenos HLA A2, A28, B13 y B27 se relacionan con la psoriasis eritrodérmica. ^{1,7}

Los HLA B17, B37 y CW6 manifiestan un inicio temprano de la enfermedad, el BW16 aparición tardía.

Tanto el HLA B16 como B17 se asocian con gran extensión de la enfermedad y pobre respuesta al tratamiento. ^{7,15,28,29,30,31} En la artritis psoriásica se ha encontrado HLA B27 en más del 90% de los casos. El HLA-DR4 es más común en pacientes con artritis severa, mientras que éste mismo antígeno asociado a HLA B40 es común en la artritis psoriásica clínicamente indistinguible de la artritis reumatoide. ²⁶

La psoriasis invertida no se relaciona con ningún HLA. ⁷

Actualmente se conoce que el antígeno HLA DR se expresa en la superficie de las células de Langerhans y epidérmicas y también en las células T activadas del infiltrado dérmico de las placas de psoriasis. ^{1,7,32}

Existen numerosos marcadores HLA implicados en la enfermedad; sin embargo la correlación más importante se ha visto con el HLA 27 en la artritis psoriásica.

B) Factores precipitantes.-

La enfermedad para ser clínicamente apreciada necesita de factores precipitantes, la mayoría de los pacientes relacionan el inicio de la enfermedad con algún episodio en particular. Un factor desencadenante totalmente aceptado es la infección estreptocócica previa, tal como se mencionó en párrafos anteriores. Hay formación de inmunocomplejos circulantes derivados del estreptococo que son transportados por vía hemática ¹⁶. y son depositados en el estrato córneo donde interactúan con los linfocitos T. ¹⁸

El papel del stress en la inducción de la psoriasis también ha sido considerado ^{1,2,7,10,12,16,17,33,34} con la participación de neuropéptidos y hormonas ^{7,16}. Se ha involucrado a la sustancia P, la cuál puede ser moduladora de la respuesta inflamatoria de la psoriasis, esta sustancia aumenta con el stress; la simetría de las lesiones pudiera tener relación con ello. ^{7,15,18,35}

El traumatismo físico es otro factor desencadenante para la aparición de las lesiones de psoriasis en pacientes predispuestos, el trauma del pañal probablemente determina la psoriasis del área del pañal en los niños. Es bien conocida la presentación de la psoriasis en el lugar de un rasguño, incisión quirúrgica ¹ ó traumatismos frecuentes, así como asociado a contacto con sustancias irritantes. Esto último fue observado por Ancona y cols en manos de obreros. ⁷

Los fármacos son otro factor desencadenante, entre ellos: el litio, antipalúdicos (Mepacrina, Cloroquina), Bloqueadores β adrenérgicos (Propranolol), esteroides ^{1,2,15,16,17,36}, derivados de fenilbutazona y otros con menos frecuencia; desconociéndose el mecanismo exacto de acción. Probablemente el litio (que es un agente desencadenante importante), actúe sobre los niveles del AMP cíclico (AMPc) ^{1,18} disminuyendo los niveles de AMPc intracelular y el calcio libre.

Esto aumenta la proliferación celular en la epidermis y hay una diferenciación defectuosa de la capa córnea. Además, la disminución del AMPc moviliza los polimorfonucleares (PMN) y estimula la fagocitosis, éstos atraen más PMN y se produce proliferación de queratinocitos por la liberación de factores de crecimiento epidérmico. ¹⁸

El alcohol y el tabaco han sido mencionados como otros factores precipitantes para la enfermedad. En múltiples estudios se ha visto asociado la psoriasis severa al consumo de alcohol. ^{15,37} El mecanismo exacto no se conoce.

Respecto al tabaco en unos estudios controlados Naldiet y cols ¹⁵ y Mills y cols ³⁸ vieron que personas quienes fumaban tenían riesgo más alto que personas que nunca fumaron.

Por otra parte se ha visto mayor incidencia de psoriasis en personas infectadas con HIV, ^{15,39} donde el virus actuaría como un superantígeno, induciendo o exacerbando la psoriasis. ¹⁵ Estos pacientes, tienen más brotes de psoriasis por año (12 veces más que sujetos control HIV negativos). No parece haber relación entre la aparición de psoriasis en éstos pacientes y el pronóstico del SIDA. ¹⁵

C) Teorías de la patogenia de la psoriasis.-

A pesar del enorme esfuerzo investigador invertido, sigue sin conocerse con exactitud la etiopatogenia de la psoriasis.

Existen múltiples indicios de que se trata de una dermatosis de causa genética, tales como: agrupación de casos familiares y coincidencia de la enfermedad en gemelos, mayor incidencia de los antígenos HLA ya mencionados y también parece que la localización de la alanina en la posición 73 de la molécula HLA-C es un marcador de psoriasis. ^{16,40} Sobre esta base genética actuarían los factores desencadenantes antes anotados.

La psoriasis es el resultado de hiperproliferación de la epidermis con componente inflamatorio y cambios vasculares. El resultado es un ciclo celular muy corto, disminuye de 311 a 36 horas. El tiempo que les toma a las células, basales llegar a la capa córnea está reducido de 27 a 4 días. ^{11,18}

Los hallazgos capitales en el examen microscópico son hiperproliferación epidérmica e infiltrado linfocitario dérmico, lo que ha llevado a postular dos hipótesis:

1.- En la psoriasis, el defecto básico consiste en una **alteración intrínseca de los queratinocitos** determinada genéticamente. Los cambios dérmicos son secundarios a la liberación de mediadores por el queratinocito y el tratamiento actúa frenando la actividad mitótica de las células epidérmicas. ^{16,41}

2.- La psoriasis se produce por una alteración de los mecanismos inmunes. La hiperproliferación epidérmica es secundaria al efecto de linfocinas secretadas por linfocitos T y los tratamientos actúan como inmunomoduladores (**teoría inmune**). ^{16,41}

Con el fin de esclarecer si se produce en primer lugar la activación y proliferación epidérmica ó de las células del infiltrado, se han estudiado las lesiones incipientes de las placas de psoriasis. Los defensores de la primera hipótesis han observado que los cambios más precoces se detectan en la epidermis, mientras que los que defienden el papel de las células inmunes han detectado éstos cambios en la dermis. ^{16,42}

A principios de la década de 1970 se realizaron los primeros trabajos sobre la inmunidad en la psoriasis que se centraron en la autoinmunidad humoral. En las lesiones se detectaron autoanticuerpos contra el estrato córneo, antinúcleo de los queratinocitos basales ¹⁶ y antinúcleoproteínas. ^{16,43}

También se detectaron alteraciones de la inmunidad celular con disminución de los linfocitos T circulantes, disminución de las reacciones de hipersensibilidad retardada in vivo ^{16,44} y disminución de la función natural Killer ^{16,45}. A finales de la década de 1970 se introdujeron los anticuerpos monoclonales, y con ellos se estudió la composición del infiltrado dérmico en las lesiones de psoriasis. Se comprobó el predominio de linfocitos T activados, monocitos y macrófagos. ^{25,46,47}

En 1971 Epstein apuntó el posible papel del sistema inmune en la patogénesis de la psoriasis ¹⁶, mientras que las primeras hipótesis fueron las formuladas por Cormane ^{16,48}, en las que implicaba un defecto en los linfocitos T y por Beuther que defendía que un antígeno oculto en el estrato córneo originaría la activación del complemento y la infiltración neutrofílica. Valdimarsson profundiza en la interacción de los queratinocitos con los linfocitos T intraepidérmicos y las células dendríticas ^{16,48}.

Se ha comprobado que los queratinocitos HLA DR(+) pueden presentar antígenos y que sirven como estímulo en las reacciones mixtas leucocito- epidérmicas. La activación de los linfocitos T conduciría a la liberación de mediadores de la inflamación y factores de crecimiento epidérmicos. ^{16,48}

La teoría inmune se fundamenta en los siguientes hallazgos:¹⁶

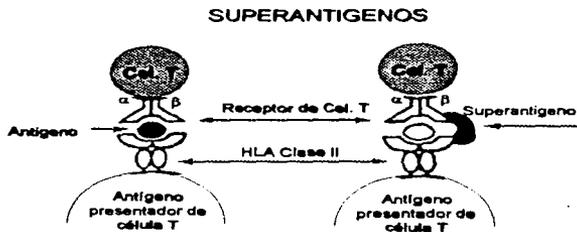
- 1.- La detección en las placas de psoriasis de linfocitos T activados, linfocinas y factores de crecimiento.
- 2.- La yuxtaposición de los queratinocitos proliferantes a las células inmunes (linfocitos T, monocitos, macrófagos y dendrocitos dérmicos), lo que sugiere la existencia de un intercambio de citocinas entre los queratinocitos que expresan moléculas de adhesión como la intercelular 1 (ICAM-1) e inmunocitos que expresan la molécula de adhesión linfocitaria (LFA-1).
- 3.- La aparición de psoriasis gutata tras una infección estreptocócica (como la fiebre reumática o glomerulonefritis de probable origen autoinmune.)
- 4.- El aumento de frecuencia de los HLA anteriormente citados

5.- El efecto inmunomodulador de la mayoría de los antipsoriásicos, en especial de la ciclosporina A.

Los antígenos ocultos en el estrato córneo, las proteínas no histonas, los antígenos exógenos que originan una reacción cruzada como el estreptococo y otros agentes infecciosos, podrían actuar como inmunógenos activando a los linfocitos T en las placas de psoriasis.¹⁶

Estudios recientes han demostrado que en las enfermedades inflamatorias como la dermatitis atópica y la psoriasis hay colonización por *Estafilococo*^{18,49,50}, *Estreptococo*^{1,2,6,7,11,13,14,15,16,17,18,19,20,21,49,50} y *Cándida Albicans*.^{18,49}

La psoriasis en gotas con frecuencia es precedida por un proceso infeccioso faringo-amigdalár asociado a estreptococo β hemolítico del grupo A. Las exotoxinas producidas por éste pueden actuar como superantígenos, los cuales tienen capacidad de estimular a los linfocitos T (LT) constituyendo un lazo entre la molécula del HLA clase II y la célula T.



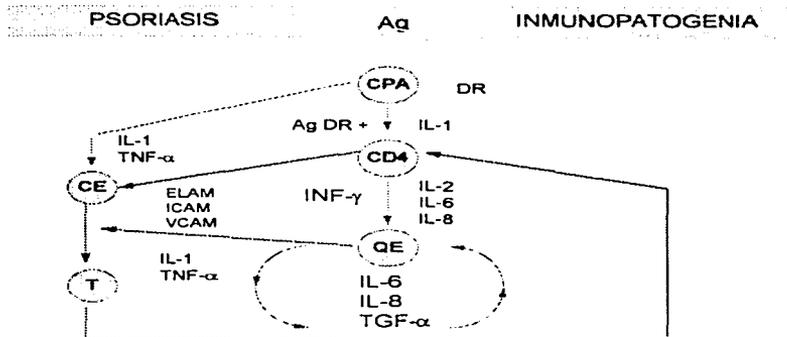
Para explicación ver párrafos posteriores

El péptido HLA es transportado a los receptores de las células T que se encuentran en la superficie de los LT efectoras, dando lugar a la activación del LT^{15,49,50} y posterior secreción de citocinas.

Existen dos tipos de superantígenos: Los endógenos, de origen retroviral y los exógenos ⁴⁹. Entre los superantígenos exógenos mejor identificados que nos interesan están: la enterotoxina del estafilococo aureus, la exotoxina pirógena y la proteína M del estreptococo. ^{49,50}

A diferencia de los antígenos convencionales, los superantígenos tienen la facultad de activar un gran porcentaje del total de los LT, aproximadamente 20% comparado con la estimulación por la vía común que es de 0.1%. Además tienen la capacidad intrínseca de interactuar directamente con las moléculas del HLA clase II sin necesidad de ser procesados. Puede ocurrir que el superantígeno se fije en forma irreversible al receptor de células T (TCR), en este caso los efectos citotóxicos de la célula T efectora activada son contra la célula presentadora de antígeno. Esto es importante porque las infecciones inducen una producción de citocinas que da lugar a la expresión de moléculas de HLA clase II en los queratinocitos, y por lo tanto, una capacidad de presentación de antígenos en la piel. ¹⁵ De esta manera los superantígenos inducen o perpetúan la enfermedad.

De forma esquemática, la teoría inmune define que los linfocitos T que infiltran la dermis penetran en la epidermis y se unen a los queratinocitos ICAM-1 (+) por medio de su LFA-1; luego se produce un intercambio de citocinas que conduce a la hiperproliferación epidérmica y al mismo tiempo convierte a los linfocitos T en autoreactivos. El secuestro de linfocitos T circulantes se consigue gracias a las moléculas de adhesión específicas que hay en las células endoteliales. ¹⁶



LIONEL FRY. AN ATLAS OF PSORIASIS 1992

Diagrama que representa células y citocinas comprometidas en el inicio de la psoriasis

Ag = Antígeno

CPA = Celula presentadora de Ag.

CD4 = Linfocito CD4

QE = Queratinocito

CE = Celula endotelial

T = Linfocito T

IL - 1 = Interleucina 1

INFγ = Interferon gamma

IL- 2 = Interleucina 2

IL-6 = Interleucina 6

IL-8 = Interleucina 8

TGF-α = Factor α transformador de crecimiento

ELAM = Molécula de adhesión de células endoteliales

ICAM = Molécula de adhesión intercelular

VCAM = Molécula de adhesión vascular

A continuación se desarrollará en forma sucesiva los hechos que apoyan esta teoría, empezando por las características inmunes de las células implicadas en la patogénesis de la psoriasis (linfocitos T, queratinocitos, dendrocitos, células de Langerhans, células endoteliales, los mediadores [citocinas]) y el modo de acción de los diferentes tratamientos.

D) Características del infiltrado dérmico.-

a) Subpoblaciones Linfocitarias.-

En el infiltrado dérmico predominan los linfocitos, aunque en las lesiones bien establecidas también se detectan neutrófilos, que se acumulan formando pústulas de Kógoj y los microabscesos de Munro y Sabraud.^{16,51}

En placas en desarrollo se han identificado linfocitos CD4 (+) con expresión HLA-DR (+)^{15,52,53} y receptores para interleucina 2 (IL-2). En las placas activas, hay un aumento de la relación de linfocitos T CD4/CD8 a favor de los CD4. Cuando las lesiones involucionan predominan los linfocitos T supresores; mientras que hay reducción de éstos en las placas crónicas.^{15,16, 52,53,54,55.}

Por lo tanto parece que la aparición y cronicidad de las lesiones de psoriasis esta relacionada con el flujo y activación intraepidérmica de linfocitos T helper (CD4[+] y HLA-DR[+]), mientras que la resolución espontánea coincide con la penetración y activación epidérmica de linfocitos T supresores (CD8+).^{15,16,52,53,54.}

En estudios in vitro se comprobó que la activación de los linfocitos T se asociaba a expresión HLA-DR.^{15,16} En lesiones puntiformes de dos días de evolución se encontraron linfocitos T helper suprabasales HLA-DR(+) en estrecho contacto con las células de Langerhans HLA-DR(+) lo que indica una interacción entre ambas células, e inicio de la respuesta inmune en la psoriasis.

Uyemura y Cols.¹⁶ demostraron que las citocinas son producidas por linfocitos T helper tipo I, así mismo producen IL-2, Interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral (FNT); mientras que los linfocitos T helper tipo 2 producen IL4 y 5. Estas sustancias están aumentadas en la epidermis psoriásica. Las citocinas producidas por linfocitos T activados regulan el proceso inflamatorio y la queratinización en las placas de psoriasis.^{15,16,24,41,55}

No se conoce con exactitud el mecanismo de activación del linfocito psoriásico. Puede ser por estímulo antigénico que se produce por interacción del receptor CD3 del linfocito T con un antígeno peptídico situado sobre el marcador HLA-DR de una célula presentadora de antígenos, ó por la activación independiente de antígeno producida con algunas de las siguientes moléculas de superficie: CD2, CD28 o UM4D4. Se cree que tiene más importancia la última ya que se han comprobado que la mayoría de las células, tanto dérmicas como epidérmicas en la psoriasis tienen esta molécula de superficie, actúa como receptor de factor de crecimiento, y es inducida por acción de linfocinas.^{15,16}

b) Circulación intraepidérmica de linfocitos e interacción con el queratinocito.-

Tras proliferar en el ganglio linfático, el linfocito T es atraído hacia las zonas de inflamación. La acumulación intraepidérmica de éstos se debe a la atracción que ejerce sobre ellos la ICAM-1, esta molécula se expresa en la superficie del queratinocito bajo el estímulo del IF- γ o el FNT-alfa liberados por linfocitos T activados^{15,16,18,21}. Una vez unidas ambas células se podría presentar el antígeno, situado sobre la molécula HLA-DR del queratinocito. Esto mantendría activado de forma permanente al linfocito y a su vez le permitiría secretar linfocinas que estimularían la proliferación de queratinocitos.¹⁶

Las señales enviadas por el queratinocito se dirigen hacia el vértice de las papilas dérmicas donde están en contacto con los dendrocitos y las células endoteliales. Una vez captados por el endotelio, los linfocitos T CD4(+), LFA-1(+) son atraídos hacia la epidermis gracias al efecto que ejerce sobre ellos la ICAM-1 expresada por los queratinocitos.

La transformación del endotelio dérmico en una estructura con fenotipo receptor de linfocitos, podría ser el mecanismo que promueve la migración de los linfocitos T a los lugares enfermos; mientras que la selectividad de las moléculas de adhesión del endotelio dérmico para las células CD4(+) explicaría el predominio de linfocitos T helper en la mayoría de procesos inflamatorios dérmicos.¹⁶

Las citocinas, especialmente el IFN- γ y en menor medida la Interleucina-I (IL-1), el FNT y polisacáridos bacterianos, estimulan la adhesión de linfocitos al endotelio. El

tratamiento con corticoides, con PUVA, con radiaciones UVB o con alquitranes impide esta adhesión. ¹⁶

e) Características inmunes del queratinocito psoriásico: moléculas de superficie.-

El inmunofenotipo del queratinocito psoriásico se caracteriza por la expresión en su superficie de HLA-DR, ICAM-1, γ -IP10 y UM4D4.

Las moléculas de HLA-DR son glucoproteínas de membrana pertenecientes al complejo mayor de histocompatibilidad que actúan como antígenos en las reacciones leucocitarias mixtas. En la respuesta inmune normal, la activación de los linfocitos T se consigue tras el reconocimiento del antígeno. En la dermis normal la única célula HLA-DR(+) es la célula de Langerhans CD1 ^{16,56}, sin embargo en varias dermatosis inflamatorias caracterizadas por un infiltrado dérmico mononuclear, incluida la psoriasis, el marcador HLA-DR está presente en algunos antígenos bajo determinadas condiciones. Estos inducen de esta forma a la activación de los linfocitos T. ^{16,57}

El responsable de la expresión HLA-DR sería el IFN- γ secretado por los linfocitos T activados (CD4); ^{58,59} esto ha sido comprobado in vivo e in vitro. Se ha constatado la aparición de lesiones dérmicas de psoriasis en el lugar de inyección de IFN- α ^{16,18,41,60,61,62,63}.

La interacción entre la ICAM-1 y la LFA-1 inducida por el IF- γ proporciona un anclaje estable entre los queratinocitos y linfocitos, lo que permitiría al antígeno asociado a HLA-DR estimular el receptor CD3 del linfocito T. ^{15,16,18,61,64}

La teoría inmunológica se basa en el resultado favorable que se consigue con la ciclosporina que es un inmunomodulador y actúa precisamente suprimiendo la inflamación al disminuir citocinas, tales como: IL-2, IL-4 e IFN- γ . Este efecto también se consigue con la fotoquimioterapia extracorpórea. ⁶⁵ La eficiencia de la ciclosporina se ha visto en pacientes trasplantados con psoriasis que recibieron el medicamento como inmunosupresor. ^{16,18,19,61,63}

d) Células de Langerhans.-

También hay estudios que resaltan la importancia de la célula de Langerhans en la etiopatogenia de la psoriasis. Los cambios detectados son similares a las modificaciones que se observan en las reacciones de inmunidad celular, lo que sugiere que pueden desempeñar un papel muy importante en las fases iniciales de la psoriasis. Algunos autores han encontrado incremento de estas células al principio y una reducción posterior dependiendo de la evolución de la enfermedad. Las células de Langerhans sintetizan linfocinas y enzimas proteolíticas responsables de la activación de los queratinocitos y de cambios en la antigenicidad de las células epidérmicas, por lo que algunos autores las consideran fundamentales en la patogénesis de la psoriasis. Por otra parte muchos de los tratamientos efectivos para la psoriasis (retinoides, PUVA, corticoides, y alquitranes) influyen en las células de Langerhans ¹⁶.

e) El dendrocito- macrófago dérmico.-

Algunos autores proponen que la célula central de la etiopatogenia de la psoriasis es el macrófago ^{16,66}; ya que tiene capacidad para procesar una gran variedad de antígenos (bacterias, virus, inmunocomplejos) y sintetiza más de un centenar de potentes mediadores de la inflamación incluyendo el FNT alfa y otros ^{16,67}; además se sitúan estratégicamente alrededor de los vasos de la dermis superior, entre los estímulos que llegan de la epidermis y los que llegan por vía hemática.

En la dermis psoriásica se ha comprobado la presencia de células dendríticas capaces de presentar antígenos ^{16,68,69} que son portadoras de inmunofenotipo de célula de Langerhans y de célula interdigitada, se sabe que esta última corresponde al dendrocito macrófago dérmico.¹⁶

f) La vascularización en la psoriasis.

Se dice que hay una alteración de las células endoteliales en la dermis papilar. Los vasos son tortuosos, hiperproliferantes y hay aumento de la permeabilidad ^{16,70} Uno de los primeros cambios detectados es un aumento del flujo sanguíneo en el borde de la placa psoriásica ¹⁶. Los queratinocitos como las células mononucleares circulantes contienen factores angiogénicos. ^{16,71}

Hay interacción entre el linfocito y la célula endotelial, a través de sus moléculas de adhesión, de manera que el linfocito es atraído hacia el endotelio y posteriormente hacia el sitio del proceso inflamatorio.

La hiperperfusión de las placas de psoriasis se debe a una alteración morfológica (dilatación de los vasos) y dinámica (incremento de fluido periférico). En un estudio con Laser Doppler se encontró que el calibre de los capilares fue el doble o triple de lo normal, el aumento del número de capilares fue reportado por muchos autores basándose en capilaroscopia o epiluminiscencia microscópica. ⁷²

g) Polimorfonucleares (PMN).

Las células endoteliales poseen moléculas de adhesión leucocitaria (ICAM-1), además de la molécula de adhesión endotelial 1 (ELAM-1), y la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1). Estas son responsables de la captación de linfocitos de la lesión inflamada ^{16,73} y expresada en la influencia de citocinas derivadas de los queratinocitos.

Esto hace que el queratinocito se convierta en la célula que inicia y dirige el movimiento de las células inflamatorias que infiltran la dermis. Los estudios de diversos investigadores a cerca de los PMN en la patogénesis de la psoriasis incluyen quimiotaxis, enzimas lisosomales, morfología, adhesión; intermediarios de la oxidación como anión superóxido, radical hidroxilo y peróxido de hidrógeno; fagocitosis, quimioluminiscencia y citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

Se encontró que la quimiotaxis estaba aumentada en la psoriasis activa ^{25,26,74} y que después ésta se normalizaba al cabo de 4-6 semanas de tratamiento con antralina o PUVA.

El tratamiento por largo tiempo con metotrexate (MTX) normaliza la quimiotaxis de PMN y monocitos (MNC) antes de la resolución dérmica de las placas de psoriasis. El litio aumenta la migración activa de PMN posiblemente por decremento de los niveles de AMPc, de esta manera inicia o excerva la enfermedad. ^{15,18}

E) Citocinas.-

Las citocinas (interleucinas, interferones y factores de crecimiento) son pequeños polipéptidos que sirven como mensajeros entre las células e intervienen en procesos inmunológicos e inflamatorios.

Son sintetizados por linfocitos, queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales, que tienen receptores específicos. Las linfocinas de los linfocitos T son secretadas hacia la célula que ha presentado el antígeno y que la ha activado a través de su receptor CD3; la contigüidad entre ambas células (facilitada por sus moléculas de adhesión) hace que la cantidad de linfocina que recibe la célula sea alta.

El queratinocito activado se hace sensible a la IL-1 autócrina o exócrina, y es capaz de liberar IL-6 o IL-8, factor estimulador de colonias de granulocitos, macrófagos y FNT. ¹⁶

Las citocinas en la psoriasis.-

En 1986 se propuso que las citocinas se relacionaba con la activación de los linfocitos T en las placas de psoriasis; mismos que a su vez estimulaban la proliferación de queratinocitos. ⁷⁴ Esta interacción entre ambos tipos celulares juega un papel importante en la patogenia de la psoriasis. ^{15,16,63,74,75}

La ciclosporina es un agente inmunosupresor y es eficaz en el tratamiento de la psoriasis severa. Este medicamento suprime la inflamación y reacción inmune disminuyendo la transcripción de citocinas como IL-2, IL-4 y IFN- γ .^{15,75}

La IL-6 e IL-8 podrían contribuir directamente con la hiperplasia de la epidermis vista en las lesiones psoriásicas; así como en la activación proliferación y quimiotaxis de linfocitos T en la dermis. La IL-8 tiene efecto sobre los neutrófilos y es probablemente responsable de la formación de los microabscesos de Munro en el estrato córneo.⁷⁴

El IF- γ deriva de los linfocitos T activados y el interferón alfa de los monocitos.¹⁶ Ambos al igual que las IL activan al linfocito.

In vitro tienen efectos antiproliferativos e inmunomoduladores. In vivo, se sugiere que los queratinocitos psoriásicos responden anormalmente al interferón. Cuando se inyecta IF- γ a un paciente con psoriasis o con predisposición para la enfermedad, éste induce la expresión ICAM-1 HLA-DR de queratinocitos; células endoteliales y dendríticas y las lesiones se inician o empeoran. La administración sistémica no tiene efecto clínico^{16,74,75,76}. Así mismo puede inducir lesiones psoriasiformes en pacientes con lepra o queloides.¹⁶

También es importante el FNT alfa de los macrófagos, se ha encontrado un incremento de éste en las placas de psoriasis¹⁶. Esta citocina induce a la formación de capa granulosa y reduce el índice mitótico de los queratinocitos in vivo^{72,74}, lo que sugiere que puede ser efectivo en el tratamiento de psoriasis severa resistente a otros medicamentos.^{15,74,77,78,79}

Se supone que el FNT actúa fisiológicamente como promotor in situ de las lesiones psoriásicas, mientras que a dosis farmacológicas y por vía sistémica tenga un efecto terapéutico.⁷⁶

El IFN gamma aumenta rápidamente en sus niveles séricos y retorna a valores normales después de tratamiento con etretinato o ciclosporina; mientras que el FNT tiende a bajar con el primero y aumentar con el segundo medicamento.⁸⁰

F) Modelo de la inmunopatogénesis de psoriasis.-

Basado en lo anteriormente descrito podemos decir que la psoriasis es una enfermedad inmunológica que requiere la presentación de un antígeno (estreptocócico, viral, etc.) a los linfocitos CD4 en la epidermis para iniciar la enfermedad.⁷⁴

Los linfocitos CD4 son activados por citocinas como IL-2, IL-6 e IL-8 que pueden estimular directamente a la proliferación de queratinocitos.

La extravasación de leucocitos y linfocitos T de la circulación del área lesionada podría originarse de la inducción de ELAM-1 e VCAM-1 de células endoteliales por FNT e IL-1 secretado por queratinocitos y macrófagos. Por otra parte los queratinocitos psoriásicos podrían ser estimulados por la interacción con citocinas derivadas de células T, a sintetizar por sus propias citocinas.

G) Fenómeno de Köebner.-

La psoriasis es una de las varias enfermedades (líquen - plano, vitiligo, líquen nítido, etc.) en las que diversos tipos de traumatismos pueden desencadenar la enfermedad en la piel no afectada con anterioridad^{1,2,3,4,6,7,8,11,14,15,17,18}. A esto se le ha llamado fenómeno de Köebner. Y a la desaparición de las lesiones después de un traumatismo se le llama fenómeno de Köebner inverso^{1,74} y ocurre en 65-70%⁷⁴ de pacientes psoriásicos.

La reacción de Köebner se presenta de 1-2 semanas después de la agresión, y la incidencia registrada varía de 38-76%. Este fenómeno puede constituir un marcador para un subgrupo de psoriásicos con tendencia a un inicio más temprano y a una recidiva precóz después de varias formas de tratamiento. No está asociado con la extensión, duración o respuesta terapéutica de la enfermedad.

El factor agresor podría ser cirugía, nitrógeno líquido, laser, tatuajes o trauma directo como golpes. ^{19,74,81,82,83,84}

Lo que ocurre frente a una agresión epidérmica, es la activación directa del queratinocito que pone en marcha el proceso de liberación de citocinas y subsecuente proliferación de la epidermis. ^{15,74}

H) Neuropeptidos.-

El rol de los neuropeptidos en la patogénesis de la psoriasis es importante; la enfermedad puede ser exacerbada o iniciada con el stress emocional. Farber et al ³⁵ mencionan a la sustancia P, que es liberada en la piel por trauma físico o emocional por las fibras cutáneas nerviosas y produce inflamación neurogénica. Este efecto es considerado como "fenómeno de Kóebner endógeno, ¹¹ así como el provocado por medicamentos como el litio, antimaláricos, β bloqueadores, etc. ^{15,18,74}

La sustancia P tiene influencia sobre linfocitos, neutrófilos y macrófagos; produce degranulación de mastocitos con liberación de histamina, heparina, prostaglandinas, leucotrienos, etc. e induce la proliferación de linfocitos T y producción de queratinocitos y posterior síntesis de DNA.

Otro neuropeptido citado es la calcitonina que esta relacionada con las células de Langerhans de la epidermis. Esto sugiere una interacción entre el sistema inmune y el nervioso. ¹⁵

La simetría de la psoriasis ha sido postulada a favor del origen neurogénico; pero ésta no siempre es constante. El stress emocional ha sido citado en un 30% de pacientes como factor precipitante; sin embargo es subjetivo y difícil de cuantificar. ¹⁸

Hay estudios que demuestran que la localización de neuropéptidos es similar en piel con placas psoriásicas, en la piel sin placas y en pacientes control, y la concentración según algunos autores esta aumentada, y disminuida según otros, respecto a la piel control¹⁸

I) Metabolismo del Acido Araquidónico (AA).-

El ácido araquidónico procedente de la dieta es un ácido graso insaturado, precursor de prostaglandinas, de ácidos hidroxicicosatetranoicos (HETE) y de los leucotrienos. La epidermis activada libera y transforma el AA en una serie de sustancias que son mediadoras de la proliferación y la inflamación. Los niveles de AA, prostaglandinas E, F2a, HETE y leucotrieno están elevados en las lesiones de psoriasis.¹

El AA esterificado se encuentra en los fosfolípidos de la porción lipídica de la membrana celular. La fosfolípasa A2 delimita la membrana celular, y el ácido AA separado de los fosfolípidos puede ser metabolizado al igual que prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y eicosanoides por vía de la ciclooxigenasa o lipooxigenasa.

El ácido 12 hidroxihexadecatrienoico (12 HETE)) esta muy aumentado en la piel psoriásica. Las células epidérmicas poseen sitios específicos afines para el 12-HETE.

Hay algunas evidencias de que la indometacina empeora la psoriasis y esto se debe a que este antiinflamatorio no esteroideo inhibe la ciclooxigenasa.

Aunque estudios recientes demuestran que la indometacina tópica en las placas no tiene efecto negativo y se llegó a la conclusión que este medicamento produce más AA ya que no se metaboliza por falta de lipooxigenasa.^{18,85}

Sin embargo estudios comparativos más recientes realizados administrando Indometacina oral tuvieron el mismo resultado⁸⁶ Así mismo se ha visto que el meclofenamato que es también un potente inhibidor de la ciclooxigenasa al igual que la indometacina en estudios comparados con placebo por 4 semanas dio resultados similares, es decir no hay empeoramiento de las lesiones atribuidas al medicamento.¹⁸

J) Complemento.-

La IgA, IgM y la fracción 3 del complemento (C3) fueron encontrados en niveles elevados en la eritrodermia y artritis psoriásica. El factor Anti Ig G se encuentra elevado en pacientes con psoriasis de piel cabelluda. Se sabe que la vía clásica y la vía alterna del complemento son activadas en las placas de psoriasis. Posiblemente esto se deba a la colonización por los gérmenes ya mencionados. ¹⁸

Por inmunofluorescencia se ha detectado depósitos de IgG, IgA, IgM; componentes del complemento y fibrina. Esto indica que hay una reacción antigénica específica que ocurre en el 100% de los pacientes con psoriasis activa.

Beutner apoya una teoría que dice que en el estrato córneo ocurre una reacción de Arthus masiva con activación del complemento y participación de PMN que producen metabolitos del AA, los que inducirían la proliferación de la epidermis ¹⁸

A cerca de la patogenia de la psoriasis se puede concluir que ésta enfermedad debe tener un factor hereditario como base, sobre el cuál actúen factores predisponentes e inmunológicos para que se manifieste clínicamente.

V CLINICA.-

a) TOPOGRAFIA.-

La topografía de las lesiones es variada, los sitios de predilección son la piel cabelluda, el tronco por ambas caras, en especial región sacrococixigea y extremidades, comprometiendo salientes óseas como codos y rodillas.

Localizaciones menos frecuentes son las palmas, las plantas, pliegues axilares e inguinales (psoriasis invertida) y el pene. ^{1,2,3,7,8,11,87} También afecta articulaciones, uñas y mucosa oral ^{1,2,7,8,15,87} siendo la cara uno de los sitios más respetados. ^{2,15,87}

b) MORFOLOGÍA.

La psoriasis se caracteriza por placas eritemato-escamosas de tamaño, forma y número variables. Son bien delimitadas, de bordes netos, con escama blanca nacarada, de aspecto yesoso que puede cubrir toda la placa o parte de la misma.

El raspado de la escama da la sensación de estar raspando una vela de parafina (signo de la parafina o de la bujía) ^{1,2,3,4,5,7,8,15,18,87}, al final queda una delgada laminilla que al desprenderse deja una superficie tapizada de fino puntilleo sangrante (signo del rocío sangrante o de Auspitz) que se considera típico de la enfermedad. ^{1,2,7,8,15,18,87} En la periferia de la placa psoriásica hay alguna zona clara (halo de Woronoff) ^{1,18,50,88} especialmente cuando se esta tratando con radiaciones ultravioleta y esteroides. ¹⁸

VI CLASIFICACION.-

Según la edad de presentación, la evolución clínica y los antecedentes genéticos, se clasifican en dos tipos:

Tipo I ó Juvenil.- Hay antecedente familiar de psoriasis, la enfermedad hace su aparición clínicamente en la segunda década de la vida. Está asociado a los HLA - Cw6, B13 y Bw57. El riesgo es de 6:1 ¹⁸

Puede ser:

- | | |
|-------------------------|------------------|
| a) De la piel cabelluda | e) En gotas |
| b) De la zona de pañal | f) Folicular |
| c) De uñas | g) Eritrodérmica |
| d) Pustulosa | h) Universal |

TipoII ó del adulto.- No hay antecedente familiar de la enfermedad, aparece en la quinta década de la vida y esta asociada a los HLA Cw2 y B27. El riesgo es de 3:1 ¹⁸

Puede ser:

- | | |
|---------------------------------------|---|
| A) Por la localización: | B) Por la morfología: ^{1,2,3,7,8,15,18,18} |
| a) De la piel cabelluda | a) Gotas |
| b) Facial | b) Placas |
| c) Palmo-plantar | c) Anular o circinada |
| d) Ungüéal | d) Gyrata |
| e) De pliegues (invertida) | e) Folicular |
| f) De glande y prepucio | f) Rupioide |
| g) Bucolingual | g) Numular |
| h) Eritrodérmica | h) Ostrácea |
| i) Generalizada aguda de Von-Zumbusch | i) Verruciforme |

Clinicamente también se puede clasificar como aguda (en gotas) y crónica (en placas) según la evolución ^{7,15,18}

a) PSORIASIS EN GOTAS.-

Se caracteriza por presentar lesiones múltiples, de 2-10mm, de forma redondeada u ovalada, son de distribución bilateral y simétrica están diseminadas en todo el cuerpo predominando en el tronco y en la parte proximal de extremidades. ^{1,7,15,18}

También puede haber en cara, pabellones auriculares y piel cabelluda sobre todo en niños en quienes es la forma más frecuente de psoriasis. Afecta igualmente adultos jóvenes. ^{12,15,18}

Se asocia a infecciones estreptocócicas agudas ^{1,2,7,12,15} y son pruriginosas ^{1,15}. La prevalencia es de 18% de toda la población psoriásica. Lo más frecuente es que las lesiones remitan al cabo de algunas semanas o meses; sobre todo en los brotes asociados a focos infecciosos cuando se hace antibiótico-terapia. ^{1,7,12,15,18}

Este tipo de psoriasis a diferencia de psoriasis en placas puede evolucionar a la forma pustulosa; así como a la eritrodermia pero generalmente es de corta duración ¹⁵.

Se le ha relacionado con el HLA-B17

b) PSORIASIS EN PLACAS.

Es la variante morfológica más frecuente, por lo que se ha llamado también psoriasis vulgar ¹⁸.

Las placas simétricas que al principio son pequeñas confluyen para formar otras más grandes que hacen relieve sobre el resto de la superficie cutánea ^{1,15,18}. La topografía de predilección es tórax posterior, codos, rodillas y piel cabelluda. Estas lesiones persisten por mucho tiempo (hasta años) y ocasionalmente se puede ver involución central resultando la forma anular o arciforme. En este caso se debe hacer diagnóstico diferencial con tiña del cuerpo, eritema giratum repens, eritema anular centrifugo y micosis fungoide. ^{15,18} Puede haber agudización de una placa.

Cuando la placa es solitaria el lugar de predilección es piel cabelluda o genitales masculinos (glande)¹⁸

c) PSORIASIS ANULAR.-

Presenta lesiones en forma de anillo^{7,89}

d) PSORIASIS GIRATA.-

Ocurre por fusión de lesiones anilladas^{7,89}

e) PSORIASIS OSTRACEA.-

Son las lesiones antiguas, cubiertas de laminillas de escama gruesa, dando el aspecto exterior de una ostra.^{7,89}

f) PSORIASIS FOLICULAR.-

Son lesiones localizadas en los orificios de los folículos pilosebáceos^{7,12,89} A veces, sobre todo en codos son confluentes y se pueden confundir con pitiriasis rubra pilaris. Si forman placas localizadas en codos y rodillas se les conoce como psoriasis espinulosa.^{12,89}

g) PSORIASIS RUPIOIDE.-

Las lesiones costráceas que se reproducen recuerdan a la rupia sifilitica^{7,89} Hay hiperqueratosis en forma de cono y se ve especialmente en los pies.¹

h) PSORIASIS NUMULAR.-

Es la más frecuente, aparece como placas de tamaño variable en tronco y extremidades, tienen forma oval o irregular, cubiertas de escama típica.¹

i) PSORIASIS VERRUCIFORME.-

Es una forma muy poco frecuente, de evolución crónica.

Histológicamente además de los datos característicos de la enfermedad presenta acantosis importante con hiperplasia pseudoepiteliomatosa.⁷

VII FORMAS ESPECIALES DE PSORIASIS.-

1.-PSORIASIS DE LAS MUCOSAS

La afección mucosa en la psoriasis es sumamente rara ^{1,7,18} y se ve en las formas graves de la enfermedad.

Se presenta como placas anulares o circinadas y afectar mucosa oral, lengua y paladar. ^{1,7,18}

Una forma de presentación según algunos autores es la glositis migratoria benigna (lengua geográfica) ^{1,18} que es un desorden inflamatorio de etiología desconocida y no requiere tratamiento. Afecta al 2% de la población normal en EUA, se caracteriza por áreas depapiladas en el dorso de la lengua.¹⁸

Las lesiones oculares incluyen blefaritis, conjuntivitis o queratitis y se comportan crónicamente con las lesiones de la piel. ¹

2.-PSORIASIS DE LA CARA

La psoriasis de la cara es rara en el adulto ^{1,7}; sin embargo ésta es la localización más frecuente en niños después de la piel cabelluda ¹². Se cree que el cambio en la composición de la grasa en la pubertad podría contribuir a la disminución de la prevalencia de la psoriasis facial en adultos. Bernhard le atribuye cierta actividad antipsoriásica. ¹²

Afecta por igual a hombres y mujeres; siendo usualmente una extensión de la psoriasis de piel cabelluda. ¹⁸ Toma el aspecto de eczematides seborreicas ⁷; siendo las localizaciones más frecuentes: cejas, pliegues nasolabiales, parte alta de la frente; pabellón auricular, conductos auditivos externos, concha y párpados ^{7,12} (pudiendo confundirse en este caso con blefaritis seborreica crónica). ^{12,18}

La afectación de los pabellones y regiones retroarticulares puede deberse a traumatismo por los brazos de anteojos; ^{7,8,9} pero generalmente se presenta en la eritrodermia. ¹⁸ También puede afectar (aunque con menor frecuencia) la región perioral y las comisuras, haciendo confundir con "boqueras".¹²

En la eritrodermia psoriásica puede estar afectada toda la cara; en la psoriasis aguda se ven lesiones en gotas, y en la forma crónica pueden haber pequeñas placas encima de las cejas.

Cuando es indistinguible de la dermatitis seborreica se puede aplicar el término de "sebopsoriasis". ¹⁸

3.- PSORIASIS DE LOS PLIEGUES (INVERTIDA)

Las placas en este caso son rojo brillantes, sin escama, bien delimitadas. Se fisuran con facilidad y son dolorosas. ^{1,7,12,18} Afectan zonas intertriginosas como pliegue interglúteo, región inguinal, región genital, axilas y pliegues submamaros con más frecuencia; aunque también puede afectar ombligo, pliegues antecubitales y huecos poplíteos además de espacios interdigitales. ^{7,18}

Afecta particularmente a personas con sobrepeso y es frecuente la colonización por *Cándida Albicans*, *estafilococo* y *estreptococo* por lo que se debe usar antifúngicos y antibióticos. Puede ser la única manifestación de la enfermedad, pero es más frecuente que haya placas típicas en otras partes del cuerpo. ¹⁸

En la infancia puede aparecer en la zona del pañal; pero también en sitios anatómicos similares a los del adulto. Puede ser un trastorno primario o presentarse como un fenómeno de Köebner sobre una dermatosis intertriginosa o seborreica preexistente. ^{12,18}

La psoriasis invertida no responde bien a tratamiento antipsoriásico específico y menos si es sistémico. ¹⁸ Tiende a ser crónica y recidivante.⁷

4. PSORIASIS PALMO-PLANTAR.

En las palmas y plantas la psoriasis puede presentarse en forma de placas descamativas típicas, como placas no tan bien definidas parecidas al líquen simple, eczema hiperqueratósico o como una pustulosis.¹

En ausencia de otras lesiones puede ser difícil el diagnóstico, sobre todo cuando coexiste dermatitis por contacto.⁷ Puede existir relación con traumatismos o irritantes ocupacionales.^{1,7}

Es frecuente que sea bilateral;^{1,7,11} aunque puede ser solamente en la mano o pie dominante.¹⁸

Son placas de contornos netos, secas y duras que asientan sobre una base eritematosa y están recubiertas por escama amarillenta. Hay fisuras profundas y dolorosas que dificultan el movimiento.^{1,7,11,18} En las manos puede rebasar las muñecas donde el aspecto psoriásico es más característico.^{7,18}

5.- PSORIASIS DE UÑAS.-

EL compromiso ungueal en la psoriasis es común en 30-50% de los casos; se ve con frecuencia en la artropatía psoriásica y también en otros tipos de psoriasis.^{1,2,7,15,90,91} En niños afecta del 7a 13%.⁹⁰

El compromiso ungueal severo no implica psoriasis grave de piel, ni se asocia a distribución especial de las lesiones.⁹⁰

En orden de frecuencia los cambios que se pueden apreciar en uñas son: depresiones puntiformes (“pits” ó “signo del dedal”) y estrías transversales en la lámina ungueal por daño en la porción proximal de la matriz ungueal, decoloración del lecho y del hiponiquio que da lugar al “signo de la gota de aceite”^{1,7,15,90,91} o “mancha salmón”.⁹⁰ Este signo se debe a que hay depósito de glucoproteínas debajo de la uña y le da el color característico amarillo cobrizo.^{1,7,15,90,91}

También hay onicolisis, hiperqueratosis subungueal y hemorragias en astilla que se deben a cambios en el lecho ungueal.

La leuconiquia se produce cuando se afecta la porción media de la matriz,¹⁵ en cambio la pérdida del brillo se debe a afección de la matriz distal.⁷

La afección de toda la matriz provoca desaparición de la uña con reemplazo por un lecho ungueal escamo-queratósico.⁷ También puede haber perionixis.^{1,7,18} Las depresiones puntiformes pueden estar presentes en personas normales,¹ alopecia areata,^{15,90} eczema.¹⁵ Las pústulas sub y periungueales son frecuentes en la psoriasis pustulosa.⁷

Es frecuente la contaminación de la uña psoriásica por un *Cándida* y *Pseudomonas*; pero es raro que se encuentre dermatofitos.^{1,12,90} En caso de lesiones aisladas el diagnóstico es muy difícil y debe tomarse una biopsia ungueal.^{1,7}

Se han intentado muchos tratamientos sin que ninguno haya sido completamente satisfactorio.^{1,15,90,91} Se han utilizado esteroides tópicos potentes en forma oclusiva, esteroides intralesionales, 5FU tópico, metotrexate, PUVA y radioterapia superficial.^{15,18,90,91}

6. PSORIASIS DE PIEL CABELLUDA.

Es una de las formas más comunes de la enfermedad, frecuentemente asociada a lesiones diseminadas.⁷ Puede ser generalizada o focal,^{1,7,15} causando disturbios emocionales importantes en los pacientes.¹⁸ Se presenta en forma de placas eritemato-escamosas gruesas, sobre todo en el occipucio^{1,7} y sigue el límite de implantación del pelo. Es frecuente la afectación de la piel cabelluda en pacientes con psoriasis en placas y en gotas, raramente ocurre en ausencia de otras lesiones cutáneas de psoriasis. Se considera que la psoriasis de piel cabelluda afecta a por lo menos el 50% de pacientes psoriásicos.¹⁸

En niños la tiña amiantácea se considera como un signo inicial de la psoriasis de piel cabelluda.^{1,12,15,18} Esta entidad se caracteriza por la presencia de cambios similares al asbesto, con escamas adherentes a la piel y al cabello.¹⁸

La psoriasis de piel cabelluda se presenta con escama fina adherente, signo de Auspitz positivo. Puede extenderse más allá de la línea de implantación pilosa.

Este hallazgo ayuda a diferenciarla de la dermatitis seborreica severa la cual se limita típicamente a la implantación del pelo.

La escama de la psoriasis a menudo es fina con brillo plateado, a diferencia de la dermatitis seborreica en la cual es amarilla y de "aspecto grasoso"

El compromiso de la región retroauricular con escama y fisura es común en la psoriasis, aunque también puede ocurrir en la dermatitis seborreica.¹⁸

La psoriasis de piel cabelluda da comezón importante.¹⁸ En general incluso la persistencia de la afección durante décadas tiene muy poco efecto sobre el pelo,^{1,7} sin embargo recientemente se afirma que puede asociarse a caída de pelo ya que muchos bulbos pilosos son distróficos y esto puede facilitar la ruptura del pelo por traumatismo durante el tratamiento. Se ha observado incluso zonas de alopecia cicatrizal. En estudios comparativos se observó mayor porcentaje de pelo en telógeno y catágeno en las placas de psoriasis en comparación con las zonas no afectadas.^{15,92,93} El ritmo de crecimiento de pelo no está alterado.¹⁵

Se ha mencionado que la psoriasis de piel cabelluda puede estar agravada por infecciones causadas por *pityrosporum ovale* y *estreptococo piógeno*.¹⁸

Los HLA relacionados son CW6, B16, B18 y B27.

Se debe hacer diagnóstico diferencial con dermatitis seborreica, eczema y dermatitis atópica; tiña capitis, enfermedades micóticas profundas; linfoma de células B, lupus, etc.¹⁸

En cuanto al tratamiento, se han utilizado muchos medicamentos sin que se haya encontrado ninguno que sea completamente efectivo. Los más comúnmente utilizados son los tratamientos tópicos con shampoos que contienen queratolíticos, derivados de alquitrán de hulla; corticoides y radioterapia. Entre la terapéutica sistémica están: metotrexate, ciclosporina, PUVA y retinoides. Estos fármacos serán revisados a propósito de tratamiento en páginas posteriores.

7. ERITRODERMIA PSORIASICA.-

La psoriasis eritrodérmica es una forma de psoriasis particularmente inflamatoria que a menudo afecta a un 75% o más de la superficie corporal. ^{15,18} Representa del 16-25% de todas las eritrodermias ¹⁸. La eritrodermia generalmente afecta a hombres entre 48-55 años. ¹⁸ Puede confundirse por su aspecto clínico con eritrodermia secundaria a otras etiologías como la pitiriasis rubra pilaris, síndrome de Sézary, eczema, dermatitis seborreica o erupción farmacológica. ^{15,18} Existen dos formas de eritrodermia psoriásica: la forma exfoliativa y la que se incluye dentro del espectro de "psoriasis inestable". ^{1,7,18}

La forma exfoliativa de la eritrodermia psoriásica es la más común, representa 1-2% de todos los casos de eritrodermia. Su aparición es generalmente durante el curso de la psoriasis crónica; aunque puede ser la primera manifestación de la misma, inclusive en niños. ^{1,18} Constituye un serio problema médico, generalmente se presenta como complicación de tratamientos inadecuados (cloroquinas, esteroides tópicos potentes, esteroides sistémicos, etc.); ^{1,7,18} también son importantes como factores predisponentes el stress emocional y el alcoholismo. ¹⁸

Casi toda la piel está infiltrada, edematosa, eritematosa y escamosa; las características de la psoriasis pueden ser conservadas como psoriasis en placas, o en casos graves dar paso a enrojecimiento uniforme y exfoliación total. La generalización de la enfermedad puede ser espontánea, pero suele asociarse o seguir a una enfermedad sistémica como infecciones (bacterianas o virales), reacciones secundarias a drogas, dermatitis de contacto o exposición aguda a RUV. ¹⁵

La segunda forma es parte del espectro de "psoriasis inestable", se presenta súbitamente o puede estar precedida por un periodo de intolerancia creciente a medicamentos locales, RUV, etc., y de pérdida de control sobre la enfermedad. Es frecuente en la artropatía psoriásica. La psoriasis pustulosa generalizada puede revertir a un estado eritrodérmico.

Puede ser desencadenado por infecciones, hipocalcemia, antimaláricos y corticoesteroides. En esta eritrodermia se pierden las características de la enfermedad.

En contraste con la forma estable, el paciente se siente mal, el prurito es severo, las recidivas son frecuentes y la mortalidad es apreciable.^{1,7}

Los pacientes presentan síntomas importantes como fiebre, escalofríos, dificultad respiratoria, fatiga, mialgias y a menudo un estado de ánimo deprimido. No es infrecuente la bacteremia por *Staphilococcus aureus*, puede haber osteomielitis, endocarditis o neumonía. También hay leucocitosis con desviación a la izquierda, desequilibrios electrolíticos y a veces pruebas funcionales hepáticas (PFH) y deshidrogenasa láctica (DLH) alteradas.¹⁸

La afectación de toda la piel en la eritrodermia psoriásica puede tener importantes consecuencias en la termorregulación, la hemodinamia, la absorción intestinal, el metabolismo de las proteínas, del agua, etc.¹

El principal efecto por la pérdida de la barrera de la piel es el aumento de la pérdida de agua por vía transepidérmica y de calor por difusión llegando en ocasiones a situaciones extremas de hipotermia y deshidratación. Asimismo la vasodilatación generalizada y la proliferación capilar contribuyen a la pérdida de calor corporal y los pacientes se agravan con síntomas de frío. A veces puede precipitarse una insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes predispuestos por aumento del gasto cardíaco desencadenado por la mayor circulación sanguínea cutánea.^{1,7,15,18} También se pierde cantidades excesivas de proteínas y hierro en menor proporción junto con la escama. En la psoriasis eritrodérmica fulminante la pérdida de proteínas puede ser en parte por intestino debido a la enteropatía, y a la fuga de éstas, de la microcirculación hacia los tejidos.

Esta hipoalbuminemia puede sumarse al edema inflamatorio y de causa cardíaca que sufren estos pacientes.

Puede haber anemia de causa multifactorial (ferropenia, déficit de cobre, vitamina B12 y anemia de enfermedad crónica).^{1,15,18}

La gravedad de la eritrodermia psoriásica justifica con frecuencia la hospitalización del paciente para su evaluación y tratamiento.¹⁵

8. PSORIASIS PUSTULOSA.-

La psoriasis pustulosa al igual que la psoriasis eritrodérmica son en general menos estables, más difíciles de tratar y más graves para el paciente que la psoriasis vulgar clásica. El riesgo de infección sistémica y de sepsis fulminante en estas formas de psoriasis resalta la posibilidad de que el trastorno pueda poner en peligro la vida del paciente.¹⁵

La psoriasis pustulosa es una forma de psoriasis en la que la piel afectada queda cubierta por pústulas estériles sobre una zona inflamada y eritematosa, que con el paso del tiempo se descama a medida que se secan las pústulas.

A veces las placas de un paciente con psoriasis vulgar, pueden presentar pústulas en las exacerbaciones graves o cuando está evolucionando hacia una psoriasis pustulosa. Sin embargo, generalmente las pústulas son de nueva aparición en una piel no afectada anteriormente.¹⁵

Variantes de Psoriasis Pustulosa: ¹⁸

A) Localizada:

- Una o más placas con pústulas
- Palmo-plantar
- Anular (Pustulosis subcórnea o enfermedad de Sneddon-Wilkinson)
- Acropustulosis (acrodermatitis continua de Hallopeau)
- Queratodermia Blenorragica (Síndrome de Reiter)

B) Generalizada:

- Von Zumbusch
- Impétigo Herpetiforme (Psoriasis pustulosa generalizada del embarazo).
- Pustulosis exantemática generalizada
- Psoriasis pustulosa juvenil

A continuación se describen algunos de los tipos considerados más importantes:

8.1 Psoriasis pustulosa palmo-plantar

Afecta más a adultos en la quinta y sexta década de la vida, predominando en mujeres.

¹ Es de aparición brusca y evoluciona por brotes. Es la forma pustulosa que se presenta con más frecuencia. ^{1,7} Tiene predilección por manos, sobre todo la eminencia tenar, y en pies afecta la parte interna del arco plantar, pero también puede comprometer la eminencia hipotenar , parte central de la palma y más raramente el talón.

Generalmente es bilateral y simétrica. ^{1,7,18} Las pústulas son de color blanco amarillento, ligeramente salientes; pueden estar aislados o confluir formando placas eritemato-pustulosas incluidas en la epidermis; miden de 2-5 mm y son estériles. ^{1,18}

El paciente a menudo se queja de ardor o sensación de quemazón hay prurito intenso, no causa compromiso del estado general; pero si gran incapacidad funcional para el trabajo manual y la marcha.⁷

8.2 Acropustulosis

Es rara en adultos jóvenes, afecta niños y es más frecuente en mujeres. Afecta particularmente las falanges distales de los dedos y orfejos, iniciándose por un dedo y luego los otros. La piel adyacente a la falange distal y la uña generalmente se afectan, dando lugar a distrofia ungueal.^{1,7} Las pústulas se originan en una zona eczematosa y se propagan lentamente a nivel local, pudiendo en algunos casos evolucionar hacia una psoriasis pustulosa generalizada.¹ A menudo hay antecedente de trauma o infección local y puede estar afectada la lengua.^{1,7}

8.3 Psoriasis Pustulosa generalizada de Von Zumbusch

Las formas generalizadas de psoriasis pustulosa implican todas ellas, una influencia sistémica de la enfermedad. Se observan principalmente en los grupos de edad avanzada y es frecuente que ocurra a los dos años del inicio de la enfermedad.¹⁵

La psoriasis pustulosa de Von Zumbusch, es una forma aguda, generalizada, asociada a fiebre alta, postración y alteraciones evidenciadas por laboratorio, tales como leucocitosis, hipocalcemia e hipoalbuminemia.

Puede ser precipitada por: infecciones de vías respiratorias altas (estreptocócicas o virales), suspensión brusca de la administración de esteroides tópicos o sistémicos, irritación por terapia local (alquitrán, salicilatos), fototerapia, luz solar, fármacos, embarazo, hipocalcemia^{1,7,15,18} y yoduro de potasio.⁷

Hay antecedente de psoriasis vulgar de muchos años. Inicia con sensación ardorosa y eritema de piel no afectada. hay brotes generalizados de pústulas que coalescen en grandes y superficiales "lagos de pus" ^{7,15,18} "en cabeza de alfiler" según unos autores¹. Tiene predilección por los pliegues para luego generalizarse, respetando cara, palmas y plantas. Los tres estadios evolutivos son: eritematoso pustuloso y descamativo. La descamación puede ser laminar, "escarlatiniforme" o en "dedos de guante" en extremidades ^{1,7}

Puede afectarse mucosa oral.

Las uñas suelen estar engrosadas o separadas del lecho ungueal (onicomadesis) por "lagos de pus". ^{1,7} En algunos casos puede haber artropatía.

Si el paciente no fallece (por toxicidad o sobreinfección) la psoriasis vuelve a su estado normal en días o semanas, o pueden desarrollar eritrodermia. Las recidivas son comunes ^{1,15,18}

8.4 Impetigo Herpetiforme

Es una erupción severa que se presenta en embarazadas con las características de psoriasis pustulosa generalizada. Se menciona probable etiología endócrina de la enfermedad; como si fuera una forma "latente" de psoriasis que es precipitada por enfermedades metabólicas o el embarazo. ^{1,7,18}

Suele iniciarse por afectación de los pliegues (generalmente la región inguinal), con pústulas muy pequeñas que asientan sobre una piel inflamada. Estas pústulas se extienden de forma centrifuga, secándose por el centro formando placas donde las pústulas erosionadas de color gris amarillento se vuelven fétidas, costrosas o vegetantes. A medida que las áreas afectadas van curando, dejan hiperpigmentación de color marrón rojizo. La lengua, la mucosa oral e incluso el esófago pueden estar afectados. ^{1,18}

Es común que la mayoría de los casos ocurran en el tercer trimestre del embarazo, aunque pueden presentarse a cualquier edad gestacional y persistir inclusive después del parto. Hay compromiso importante del estado general con fiebre elevada, delirio, diarrea, vómitos y tetania; evidenciándose en el laboratorio leucocitosis, hipocalcemia e hipoalbuminemia. Puede ser causa de aborto, mortinatos o que el niño muera a los pocos días de recién nacido. La muerte puede ser por insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca.^{1,7,18}

Se la debe distinguir del herpes gestacional, pénfigo vegetante e infecciones piógenas severas. Se ha utilizado prednisona sin buenos resultados. Otros fármacos como metotrexate, sulfona y retinoides están proscritos durante el embarazo. El tratamiento definitivo es terminar el embarazo.^{1,7,18}

8.5 Psoriasis Exantemática Pustulosa

Es una variante, cuyo nombre se debe a que aparece rápidamente en ausencia de psoriasis preexistente. Es precipitada por infecciones o drogas (penicilina y macrólidos) y se ha reportado resolución espontánea. La apariencia clínica es similar a la psoriasis pustulosa generalizada. Esta forma de pustulosis ocurre en pacientes con diátesis psoriásica.¹⁸

8.6 Psoriasis Pustulosa Infantil y Juvenil

La psoriasis pustulosa es rara en niños. Puede iniciarse a cualquier edad, aunque la mayoría de los casos se presentan entre los 2-10 años. Generalmente no se precede de psoriasis vulgar; pero hay antecedente de dermatitis del área del pañal o dermatitis seborreica. La morfología y el compromiso sistémico es igual que en adultos. Es precipitado por infecciones, alquitrán de hulla y exposición solar.¹⁸

En muchos casos el problema se controla con terapéutica conservadora. Los esteroides sistémicos y la dapsona son inefectivos; el etretinato y el isotretinoín han dado buen resultado.^{1,18}

9. ARTRITIS PSORIASICA.-

Enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por asociación de psoriasis en ausencia de evidencia serológica de factores lúpicos o reumatoides.^{1,7,15,94,95} Afecta articulaciones y otros tejidos conjuntivos, generalmente es poliarticular con predilección por pequeñas articulaciones de manos y pies, incluyendo las interfalángicas distales; así como también la columna vertebral. Predomina ligeramente en el sexo femenino en niños, siendo igual tanto en hombres como en mujeres, en adultos.¹⁵

No se ha podido establecer con exactitud la incidencia; pero en estudios de centros docentes importantes reportan 5 al 8%. En pacientes con una enfermedad cutánea grave la incidencia fué mayor al 10%, en especial cuando había una psoriasis pustulosa.¹⁵

Es característico que la afectación de articulaciones ocurra entre los 35 y 45 años; aunque puede aparecer a cualquier edad. El inicio más temprano en la edad adulta se asocia a un peor pronóstico, pero la evolución de la artritis que inicia en la infancia suele ser más benigno.¹⁵ En la mayoría de los casos, las lesiones cutáneas preceden a las articulares; en el 20% se presentan a la vez y en otro 20% los síntomas articulares son los primeros en aparecer.¹⁵

La agregación familiar de la artritis psoriásica indica la importancia de la genética, aunque el trastorno no sigue un patrón mendeliano simple de transmisión hereditaria monogénica; sino más bien dominante multigénica con una penetración incompleta. La probabilidad de que un familiar de primer grado de un individuo con artritis psoriásica presente la misma enfermedad es 40 veces superior a la de los cónyuges no afectados.

Entre los gemelos el riesgo es de 30 a 70%, esto implica que la propensión a presentar artritis psoriásica es multigénica, con la participación de dos o más genes (cromosoma 6p, extremo distal del cromosoma 17) y que además son necesarios factores ambientales como infecciones (incluyendo VIH), traumatismos y medicamentos (litio).^{15,95}

Los HLA más implicados son el HLA B27 y en menor porcentaje HLA-B13, B17, B38 y CW6.^{7,15,94.}

La hipótesis de la patogenia de artritis psoriásica en un individuo HLA-B27 positivo es que podría empezar por un episodio de identificación involuntaria que se produce entre el receptor del antígeno de las células T en la superficie una célula perteneciente a la línea CD8, que expresa receptores y un antígeno peptídico representado por las estructuras del complejo de HLA de clase I, luego se activarían otras células T posiblemente como consecuencia del estímulo producido por productos bacterianos que actúan como superantígenos. Posteriormente se establecería la respuesta involuntaria autorreactiva, liberándose citocinas que actuarían alterando el programa de diferenciación de células sinoviales y células del sistema musculoesquelético al igual que ocurre con los queratinocitos en las placas de psoriasis.¹⁵

Cuadro clínico.- El inicio de la enfermedad suele ser insidioso, aunque en menos de una tercera parte de pacientes puede ser brusco.

Los síntomas constitucionales como fiebre y malestar son raros y generalmente sólo se observan cuando hay inicio con afectación articular extensa. Se distinguen los siguientes tipos de afección articular¹⁵

- Artropatía periférica
- Enfermedad axial
- Tenosinovitis y entesopatía

Artropatía periférica.- Más del 80% de pacientes con artritis psoriásica presenta una oligoartritis asimétrica periférica que afecta pequeñas articulaciones de manos y pies, y con menor frecuencia a las articulaciones grandes de miembros inferiores.

La participación de las articulaciones interfalángicas distales con artritis metacarpofalángica y metatarsofalángica es una característica distintiva de la artritis psoriásica, y en un 5% de las personas ésta es la única manifestación articular existente. La articulación témporomandibular también puede ser comprometida. Un porcentaje pequeño puede tener patrón simétrico de afectación, semejando a la artritis reumatoide. En alrededor de 5% de pacientes, el carácter de lesión articular es destructivo dando lugar a la artritis mutilante; el 25% de estos pacientes tienen psoriasis pustulosa.¹⁵

Enfermedad Axial.- Un 20% de pacientes con artropatía periférica tiene además compromiso axial asintomático (sacroileitis, sindesmositos). Aunque es poco frecuente, puede haber destrucción de la integridad de las articulaciones cervicales superiores con luxaciones axiales y laterales que se manifiestan por cefaleas occipitales y neuralgias.¹⁵

Tenosinovitis y entesopatía.- La aparición de tenosinovitis, dactilitis y entesopatía (afectación de estructuras periarticulares como tendones y ligamentos en sus inserciones con proceso inflamatorio peculiar), son las características distintivas de la artritis psoriásica. La entesopatía se manifiesta por dolor inespecífico de la articulación afectada, es frecuente que sea extensa y a menudo simétrica, lo que la diferencia de una lesión tendinosa postraumática.¹⁵

La afectación ungueal caracterizada por onicolisis, queratosis subungueal con depresiones, líneas de Beau, leuconiquia, y otros cambios en la coloración de la uña. Se asocia con más frecuencia a la artritis (75%) que a la forma cutánea aislada (30%). La onicodistrofia está estrechamente relacionada con la afectación de la articulación interfalángica distal del mismo dedo.¹⁵

CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS PSORIASICA

Moll y Wrigh han clasificado a la artritis psoriásica en cinco grandes categorías:⁹⁴

- a) Oligoartritis asimétrica (70%, articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas)
- b) Poliartritis simétrica (25 %, clínicamente indistinguible de la artritis reumatoidea)
- c) Artritis psoriásica clásica (5%, afección de articulaciones interfalángicas distales asociado a distrofia ungueal)
- d) Artritis mutilante (5%, hay osteolisis severa e imagen en "telescopio")
- e) Espondilitis Anquilosante

Características Radiológicas. ^{1,7,15} Se puede presentar:

- Erosiones, osteolisis, anquilosis y formación de hueso perióstico de articulaciones interfalángicas distales.
- Estrechamiento del espacio articular
- Presencia de líquido intra y periarticular
- Osteolisis acra y erosiones en el extremo de las falanges distales.
- Sindesmofitos, erosiones apofisiarias sin deformación de la columna cervical.

En el tratamiento de la artritis psoriásica se han utilizado: AINES, corticoides, sales de oro, inmunosupresores (metotrexate, azatioprina, 6 mercaptopurina y ciclofosfamida); así como fototerapia, PUVA terapia y fotoquimioterapia extracorpórea dependiendo de la gravedad del compromiso articular. ^{1,7,15,95,96}. El metotrexate está contraindicado en artritis psoriásica e infección por VIH, por el riesgo de infecciones potenciales con gérmenes oportunistas debido a la inmunosupresión; ^{97,98} siendo el etretinato y la Zidovudina (AZT) los medicamentos de elección en el caso que no respondan adecuadamente a los AINES (Naproxeno o Fenilbutazona).^{15,96}

VIII HISTOPATOLOGIA.-

El cuadro histológico de la psoriasis vulgar varía mucho con el estadio en que esté la dermatosis. En la psoriasis activa es diagnóstico y se caracteriza por:^{1,7,15,18,95,99}

1. Hiperqueratosis con paraqueratosis, presencia de microabscesos de Munro en la capa cornea, formados por acumulos de neutrófilos picnóticos y se observan en lesiones recientes
2. Ausencia de capa granulosa en las áreas correspondientes a los microabscesos.
3. Acantosis regular moderada a expensas de los procesos interpapilares, con ensanchamiento del extremo inferior "en palillo de tambor" o de "basto" a veces se unen unos con otros. Puede haber en las capas epidérmicas más superficiales pequeños focos de neutrófilos formando las pústulas espongiiformes de Kögoj .
4. En la dermis hay papilomatosis adelgazamiento suprapapilar del estrato de Malpigi, dilatación y congestión de capilares que tienen aspecto tortuoso
5. En dermis papilar hay infiltrado perivascular constituido por linfocitos e histiocitos. Areas de exocitosis.

En el resto de corte no hay alteraciones

Los microabscesos de Munro y la pústula espongiiforme de Kögoj son específicos de la psoriasis.⁹⁹

En la psoriasis eritrodérmica se encuentran los mismos cambios que en la psoriasis vulgar activa; aunque a menudo se ve como dermatitis crónica o dá una imagen psoriasiforme.^{15,18}

En la psoriasis pustulosa a diferencia de la psoriasis vulgar donde la pústula espongiiforme de Kögoj es una micropústula que se presenta en lesiones iniciales; se observa una macropústula que representa la lesión característica; se forma por la migración de PMN desde los capilares a la epidermis, se introducen en los intersticios de una red espongiiforme formada por células epidérmicas degeneradas.

Con el aumento de tamaño de la pústula, las células epidérmicas centrales sufren citolisis completa formándose una cavidad unilocular en la epidermis. A medida que los neutrófilos de la pústula ascienden hacia la capa córnea se vuelven picnóticos y la pústula adopta la apariencia de un absceso de Munro grande; de ésta manera la macropústula que se inició en forma de " pústula espongiforme de Kógoj " evoluciona hacia un gran "macroabsceso de Munro" ^{7,15,18}

En la psoriasis pustulosa palmo plantar, se forman vesículas intraepidérmicas con linfocitos, misma que evoluciona hacia una pústula grande con inclusión de PMN. Hay pústulas espongiformes en la epidermis circundante y el epitelio adyacente a la pústula presenta hiperqueratosis y acantosis. ^{15,18}

IX DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.-

El diagnóstico de la psoriasis es fácil en la mayoría de los casos; pero puede haber dudas en los casos atípicos, en determinadas localizaciones y cuando está complicada con otras enfermedades. ¹⁷

El diagnóstico es clínico; pero debe ser confirmado por la histopatología o hacer en ocasiones una correlación clínico-patológica.

Se debe hacer el diagnóstico diferencial con las siguientes patologías a las que sólo las mencionaremos:

- Parapsoriasis en gotas
- Paraqueratosis psoriasiformes
- Pitiriasis rosada de Gilbert
- Pitiriasis rubra pilaris
- Secundarismo sifilítico
- Liquen plano
- Hematodermias (micosis fungoide)
- Dermatitis reaccional por fármacos
- Tiña de la cabeza
- Dermatitis del área del pañal, etc.

X. TRATAMIENTO.-

La psoriasis plantea al paciente, la familia, el médico y la comunidad, múltiples retos en lo referente al control de esta compleja enfermedad crónica. Aunque existen situaciones médicas en las que la psoriasis puede resultar mortal, por fortuna son raras. Sin embargo ésta destruye la calidad de vida de la persona afectada. Es una enfermedad que, al atacar la piel, ataca a la propia identidad del individuo.¹⁵

De entre lo mucho que se ha escrito para referir la experiencia de esta patología, hay un relato de John Updike:⁶⁵ "No es exactamente lepra lo que tengo, pero lo que en la Biblia se denomina lepra... debió ser probablemente algo como eso que tiene un extraño nombre griego que me duele escribir.

La forma de la enfermedad es la siguiente: manchas, placas y avalanchas de exceso de piel, fabricada por la dermis por medio de un error trivial pero persistente en sus instrucciones metabólicas, que se va expandiendo y desplazando lentamente por todo el cuerpo como el liquen sobre una tumba. Soy plateado y escamoso. Se forman montones de escamas en todo lugar en el que reposo mi cuerpo. Cada mañana tengo que limpiarlas de la cama.... los leprosos vivimos mucho tiempo, y resulta irónico que estemos perfectamente sanos en otros aspectos. Somos fuertes, aunque repugna amarnos. Tenemos una mirada perspicáz; pero odiamos mirarnos a nosotros mismos. El nombre de la enfermedad, espiritualmente hablando es humillación".¹⁵

Todo paciente psoriásico representa un problema individual. El tratamiento depende de la edad, sexo, ocupación, la personalidad, el estado general; así como el tiempo, extensión, duración, e historia natural de la enfermedad.¹

Es muy importante la relación médico-paciente, la actitud tranquilizadora y el apoyo emocional son de gran valor, destacando la naturaleza no contagiosa y benigna de la psoriasis.¹

La mayoría de los pacientes pueden ser tratados en forma ambulatoria, sin embargo, está indicado su hospitalización en la eritrodermia aguda, psoriasis pustulosa generalizada de Von Zumbusch, complicación de tratamientos previos (fototerapia, fotoquimioterapia y esteroides) o enfermedad grave coexistente (hipertensión arterial, cardiopatía y artropatía severa).¹ La psoriasis es una de tantas enfermedades en las cuales se han aplicado un sin número de medidas terapéuticas, cada una con resultados variados.

Hasta el momento no se cuenta con un tratamiento que sea del todo eficaz para esta enfermedad. En las siguientes páginas se hará una breve revisión de ellos.

1. Tratamiento tópico.-

Se han utilizado diversas sustancias, siendo las de mayor importancia los queratolíticos, queratoplásticos y reductores; además de los emolientes inactivos.

Emolientes inactivos.-

Algunos autores recomiendan su uso, ya que mejoran los síntomas de muchos pacientes con afección benigna. Las sustancias oleaginosas como vaselina o aceite mineral forman una cubierta "protectora" sobre el estrato córneo indemne, lo que quizá disminuya la posibilidad de fenómeno de Koebner. Estos agentes forman una cubierta oclusiva sobre las placas de psoriasis, hidratando el estrato córneo externo, lo cual facilita la eliminación de las escamas, aumenta la flexibilidad dérmica y disminuye la posibilidad de formación de fisuras dolorosas.⁷

Acido Salicilico.-

Se considera como el queratolítico más importante. Se obtiene sintéticamente calentando fenolato de sodio y dióxido de carbono, se presenta en forma de cristales o polvos incoloros e inodoros; es poco soluble en agua y fácilmente soluble en alcohol, éter, glicerina y vaselina.^{100,101} Actúa solubilizando el cemento intercelular que une los queratinocitos,⁹⁹ además aumenta la fijación del agua resultando en una mayor hidratación de la queratina. Diversos autores consideran su acción queratolítica a concentraciones mayores del 3%.

A concentraciones por encima del 10% actúa como exfoliante.¹⁰⁰ Está contraindicado su uso cuando hay hipersensibilidad al medicamento; uno de sus principales efectos adversos es el salicilismo y se ha visto cuando se aplica en superficies muy amplias o en niños.^{100,101} Frecuentemente se emplea en combinación con el alquitrán de hulla. En palmas y plantas se puede utilizar al 5-10%.^{7,102}

Alquitranes.-

Son productos de destilación de sustancias orgánicas, entre los cuales están:

- a) Alquitranes vegetales (algodón, cae, pino)
- b) Alquitrán de betúm (Ejemplo: Ictiol, que proviene de pescado fosilizado)
- c) Alquitrán de hulla

Alquitrán de Hulla.-

Es un líquido viscoso, de olor característico, sabor amargo, color negro o pardo oscuro. Es poco soluble en agua y alcohol; muy soluble en aceites, es más pesado que el agua y de reacción alcalina. Es el producto de la destilación del carbón mineral en una atmósfera sin oxígeno.^{1,7,100,101} Su composición es muy compleja, se calcula que tiene como 10.000^{15,104} constituyentes; pero sólo se conocen 400, entre los cuales están hidrocarburos policíclicos (benzol, cresol, fenol, antraceno, naftaleno y otros), compuestos nitrogenados y azufrados.^{1,7,15,100,101,103}

Teniendo en cuenta la complejidad del producto de alquitrán y la imposibilidad de aislar fracciones activas, "continúa siendo cierto hoy en día, como lo era hace 50 años, que cuanto menos refinado es, más eficaz resulta terapéuticamente".^{1,7,15,103}

No se conoce exactamente el mecanismo de acción^{1,7,15,103,104}. Clásicamente se ha dicho que el alquitrán de hulla es un reductor que tiene propiedades antipruriginosas, vasoconstrictoras, antibacterianas, queratoplásticas, astringentes, antisépticas y fotosensibilizantes; sin embargo se dice ahora que sus efectos biológicos son los siguientes:¹⁰³ inhibición de las síntesis de DNA después de 20-30 horas de su aplicación sobre la piel, efecto atrofogénico después de la cuarta semana, fotosensibilidad (por la presencia de sustancias fotoactivas como el antraceno y el fluoranteno, liberación de oxígeno libre; que producen oxidación de membranas celulares, vasodilatación, aumento de prostaglandinas y daño celular), aumento de los niveles de la enzima aril-hidrocarburo hidroxilasa que corresponde al sistema microsomal P450 y es responsable del metabolismo y de la eliminación de residuos tóxicos de hidrocarburos policíclicos.

Esta enzima está disminuida en los pacientes psoriásicos y el alquitrán la aumenta en 2 a 5 veces. También tiene efecto antiinflamatorio inhibiendo la degranulación de mastocitos.¹⁰³

El alquitrán de hulla se ha utilizado desde 1886. Unna fue el primero en utilizar este producto en dermatología y Goeckerman en 1925 introdujo el uso de alquitrán y radiaciones ultravioleta en el tratamiento de la psoriasis.¹⁰³

En los últimos años se ha puesto de relieve que los pacientes prefieren cada vez más un tratamiento sistémico sencillo, a pesar de que se asocia a efectos secundarios importantes y requiere un control evolutivo médico regular.

Por primera vez en medio siglo, los alquitranes y la antralina han dejado de ocupar el lugar central para pasar a ser agentes coadyuvantes en el tratamiento de la psoriasis,¹⁵ esto se debe quizá a lo poco estético del medicamento, al olor desagradable y otras características propias de los mismos.¹⁵

Por su efecto fotosensibilizante, se indica por las noches (asociado o no a ácido salicílico) en vehículo oleoso al 3 o 4% y se quita al día siguiente con la ayuda de un emoliente. La forma cruda se la emplea en pomada del 3 a 8%, shampoo, o en el régimen de Goeckerman; éste consiste en combinar el alquitrán de hulla con la luz UVA (tratamiento intrahospitalario). Se aplica al paciente una capa gruesa de alquitrán del 1 a 5% varias veces al día, se deja 24 horas y luego se retira con la ayuda de aceite mineral.

Posteriormente el enfermo debe bañarse para quitar los residuos de alquitran y finalmente se expone a las radiaciones UVA a dosis mínimas de eritema;^{1,7,15,103,105,106} que se manifiesta a las 12 horas y es equivalente a 20 o 30 minutos de exposición solar. Este procedimiento se repite 2 a 3 semanas.¹⁰⁵

Los efectos secundarios más frecuentes son: foliculitis, fotosensibilización, dermatitis acneiforme, dermatitis por contacto y carcinogénesis según algunos autores; pero esto último no parece ser significativo según estudios controlados.^{15,103,104,105}

Está contraindicado en la psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustulosa generalizada;^{1,7,15,103} o la administración simultánea de medicamentos fotosensibilizantes.⁷

Concluimos en que el alquitrán de hulla es útil en psoriasis leve y moderada y éste grupo constituye la mayoría de los pacientes tratados en la consulta.¹⁵ Es económicamente accesible para la población de bajos recursos y libre de efectos secundarios sistémicos.¹⁰⁶ Sin embargo el olor del medicamento la pigmentación de la piel y la ropa; así como el vehículo oleoso con el que debe prepararse hacen que no sea el fármaco tópico preferido por los pacientes¹⁰⁶

Antralina.-

El polvo de goa que se extrae del árbol *Vouacopoua araroba*, que se encuentra en Sudamérica y en el sur de Asia, contiene la sustancia activa llamada crisarobina cuyo nombre químico es 1,8-dihidroxi 9 -antrona, se la denomina también ditranol o antranol. 1,7,15,106

El primer preparado antipsoriásico sintético de antralina se elaboró en Alemania. ¹⁵ Es el tratamiento tópico preferido por los dermatólogos europeos. ^{15,19} Aunque no hay duda alguna de que el tratamiento de contacto breve con antralina resulta eficaz, su uso no ha llegado a ser nunca popular en EUA. ¹⁵

A pesar de que el alquitrán se ha utilizado como enfoque tradicional de la psoriasis, nunca se ha demostrado que, al utilizarlo como monoterapia, fuera tan eficaz como la antralina; sin embargo aunque la antralina viene en presentación elegante, continúa sin ser aceptada por la mayoría de pacientes psoriásicos ambulatorios. ¹⁵

El modo de acción de la antralina no se conoce, es posible que afecte a la síntesis del ADN (probablemente el ADN mitocondrial), reduciendo la renovación celular, inhibiendo diversos sistemas enzimáticos, como en la síntesis de poliaminas y leucotrienos, o la función respiratoria. ^{15, 107} En estudios realizados con células epidérmicas de cobayo y con fibroblastos de piel humana, ^{15,108,109} indican que la antralina inhibe el uso de la timidina y la desoxiuridina en el ADN e inhibe tanto la síntesis del ADN como la proliferación celular, ^{7,15} así mismo altera algunos componentes de la vía del receptor de factor de crecimiento epidérmico. ^{15,110}

En los años "30", Ingram la acopla con la luz ultravioleta, el régimen de Ingram incluye:

- 1) Baño con alquitrán de hulla durante 10 minutos.
- 2) Exposición a la luz ultravioleta en sesiones progresivas hasta la dosis de eritema.
- 3) Aplicación de antralina por 24 horas.
- 4) Cubrir con talco al paciente.
- 5) Retiro de la antralina con aceite de oliva a las 24 horas.

Este método ha demostrado eficacia comparable al de Göeckerman. En 1980 Schafer y Farber idearon un método llamado "de contacto corto", con el propósito de minimizar los efectos secundarios de la antralina. Las bases de esta modificación son que la antralina penetra rápidamente a través del estrato córneo. Este método hace que el medicamento quede en contacto con la piel solo por minutos (10 a 30 minutos), pudiendo aumentar la concentración del medicamento en aplicaciones posteriores. Se dispone en crema y ungüento de 0.1, 2 y 4% ^{7,15,19,104,106}.

Los efectos secundarios son: eritema e inflamación (que están en relación con la eficacia clínica de la antralina), dermatitis por contacto prurito- pigmentación de la ropa y la piel ^{15,104} y decoloración del pelo. ^{1,7,15,19,106}
No tiene toxicidad sistémica ^{15,104}

Esta contraindicada en la eritrodermia, psoriasis pustulosa aguda, lesiones faciales y zonas intertriginosas ¹⁵ así como la cabeza. ^{7,104} Los resultados esperados por el efecto de la antralina en las placas de la psoriasis se observan a las tres semanas. Se ha utilizado este medicamento junto con RUV y clobetazol; sin embargo hay una recidiva más rápida de la enfermedad cuando se utiliza esteroides. ¹⁵

Cualquier método que se use en el tratamiento de psoriasis (crónica) con antralina, se debe tener el cuidado de informar al paciente a cerca de los efectos secundarios del medicamento para que no abandone la terapéutica. ^{15,104}

Piritionato de Zinc.-

Es una sustancia que tiene propiedades queratoplásticas y reductoras, por lo tanto favorece la regeneración de la capa córnea de la epidermis y la normalización de una queratinización defectuosa, removiendo oxígeno de las capas superficiales de la epidermis. Esta sustancia es irritante débil, a concentración mayor del 5% puede producir exudación de líquidos con edema, formación de vesículas intraepidérmicas y desintegración del epitelio seguida del desprendimiento de la capa córnea. ¹¹¹

Se encuentra en el mercado en shampoo a concentración de 1 y 2% solo, o combinado con ácido salicílico. ¹⁸ El producto debe estar en contacto con la piel 5 o 10 minutos ^{15,18}

Recientemente se ha introducido al mercado un producto a una concentración de 0.5% asociado al metiletil sulfato de sodio al 0.1% en aerosol. Se ha visto que es más conveniente que la loción, crema, pomada o gel, para su utilización sobre todo en zonas pilosas como piel cabelluda, localización que representa una particular dificultad para los tratamientos standard como la antralina, alquitrán de hulla o ácido salicílico, dado que engrasan el cabello y no gozan de buena aceptación cosmética entre los pacientes.

Se han hecho estudios terapéuticos en el hospital general de Valencia (España) en 76 pacientes con la aplicación de piritionato de zinc y se han obtenido buenos resultados en 77.6% de los mismos. La acción terapéutica se evidenció a los 6 días del tratamiento y desaparición de las placas de psoriasis a los 10 días en un 64% de los casos. Los efectos adversos vistos en un 4% de pacientes fueron eczematización con sensación de prurito. ¹¹¹

No hay suficiente literatura acerca del producto; sin embargo este medicamento esta dando buenos resultados en la psoriasis localizada o de piel cabelluda; es cosméticamente aceptable, pero el inconveniente es su costo.

En México se dispone del aerosol que se comercializa como Skin Cap (piritionato de zinc al 0.2%) y últimamente en shampoo. Otros shampoos que tienen este principio activo son el ZNP y el Head and Shoulders.

Esteroides.-

Los esteroides tópicos en EUA son de elección como terapia tópica en la psoriasis vulgar arguyendo que son: " fáciles de aplicar, tienen buena aceptación por parte del paciente (a diferencia del alquitrán de hulla y el antranol) y son relativamente económicos " ^{15,19,106}

El empleo de estos medicamentos en la psoriasis es polémico, puesto que la respuesta terapéutica puede ser variable, de corta duración o asociarse a efectos secundarios importantes (no solo locales) y hacer que una forma clínica localizada evolucione a eritrodermia o a las variedades pustulosas. ^{1,7,18,110,112}

Actualmente los esteroides tópicos se clasifican en 7 grupos de acuerdo a su potencia (siendo el clobetasol el más potente y la hidrocortisona la de menor potencia). ^{106,112} A mayor efecto antiinflamatorio, mayores efectos adversos ^{15,104} Se ha utilizado esteroides de diferente potencia, en varias modalidades como "pulsos", oclusivos, intralesionales (en este caso su potencia aumenta 100 veces más ¹¹²); como monoterapia o asociados a ácido salicílico, alquitrán, etretinato o PUVA-terapia. ¹⁰⁶

El mecanismo exacto de los esteroides tópicos en la psoriasis continúa estando en duda, pero es bien conocido su actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora. ¹⁵ Casi todas las células del organismo tienen receptores específicos para esteroides. ¹¹²

Una vez aplicado, difunde al citosoma, se fija a un receptor y forma con este un complejo corticoide-receptor (C-R); este penetra al núcleo donde interactúa con el genoma activando un gen para la síntesis de ARNm y proteínas llamadas lipocortinas (macrocortina, lipomodulina y renocortina) y vasocortina ¹¹²

La vasocortina inhibe la formación de edema y las lipocortinas frenan a la fosfolipasa A₂ que es la encargada de liberar al A. A. que conduce a la liberación de mediadores de la inflamación (prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas y otros).¹¹²

Los esteroides actúan en las diferentes fases del proceso inflamatorio sin discriminación. Estos son algunos de los efectos sobre las diferentes células: ¹³

Queratinocitos	Inhibición de la proliferación.
Macrófagos	Inhibición de la diferenciación y la función.
Neutrófilos	Inhibición de la adherencia a las células endoteliales.
Eosinófilos	Disminución del número.
Basófilos	Disminución del número e inhibición de la degranulación.
Células Endoteliales	Disminución de la permeabilidad capilar
Fibroblastos	Inhibición de la proliferación y disminución de síntesis de colágeno
Linfocitos T	Disminución de las células T supresoras y colaboradoras, disminución de la secreción de citocinas
Linfocitos B	Son relativamente resistentes a los esteroides, hay inhibición de la proliferación celular en el proceso inflamatorio inicial.

Los efectos adversos de los esteroides son numerosos, entre los que se encuentran: atrofia cutánea, estrias, retardo de la cicatrización, lesiones acneiformes, dermatitis por contacto, alteraciones en la pigmentación, taquifilaxia ⁶⁵ “fenómeno de rebote”, inhibición del eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal, síndrome de Cushing, hiperglicemia y glucosuria, hipertensión, hipertricosis y otros. ^{1,7,15,100,101,105,106}

Por todo lo mencionado anteriormente, en el Centro Dermatológico Pascua están contraindicados en la psoriasis.

Calcipotriol.-

Han transcurrido 50 años desde que se utilizaron dosis altas de vitamina D₂ en la psoriasis, se pensaba entonces que el efecto antipsoriásico de la luz solar podía deberse en parte a un aumento de vitamina D₃ en la piel. ¹⁵

En 1985 casualmente un paciente que tenía osteoporosis y psoriasis recibió 1 α hidroxi-vitamina D₃ por vía oral (1 α OHD₃) mejoró bastante de las placas de psoriasis; ^{15,113} fué desde entonces que se estudió los efectos de la vitamina y se descubrió que la piel contiene receptor específico para la vitamina D (VDR) y que es un tejido diana para esta sustancia. Los queratinocitos epidérmicos producen vitamina D₃, la metabolizan y dan lugar a la forma biológica más activa que es la 1,25 (OH)₂ D₃. Estas células responden a la sustancia con disminución de la proliferación y aumento de la diferenciación ¹⁵

Un efecto adverso importante de la vitamina D oral es que produce hipercalcemia. Se han buscado análogos que se puedan aplicar tópicamente entre los que están el tacalcitol 1,24 (OH)₂ D₃ ¹¹² y el calcipotriol ^{114,115} (que en EUA se denomina calcipotrieno) ^{19,116} Este último fue el más estudiado por lo que se revisará la literatura.

El calcipotriol fue aprobado por la FDA en 1993, para el tratamiento tópico de la psoriasis. ¹⁰⁶ Este medicamento se une al RVD de diversos tipos celulares con la misma afinidad que la 1,25 (OH)₂ D₃, los efectos in vitro son similares a los de la vitamina D tanto cuantitativamente como cualitativamente; sin embargo es 200 veces menos potente para producir hipercalcemia e hipercalciuria. ^{15,116}

El calcipotriol inhibe la proliferación e induce la diferenciación celular in vitro (probablemente aumentando los niveles de calcio intracelular) ¹¹⁷ No está aclarado el mecanismo de acción en la psoriasis.

Se le atribuye además efectos inmunosupresores, se ha observado una reducción progresiva del infiltrado celular dérmico con sustitución de células T cooperadoras CD4(+) por las células T supresoras CD8(+). ¹¹⁸

Muchos estudios han demostrado su eficacia en el tratamiento de psoriasis en placas, leve a moderada ^{15,19,106,115,116,118} tanto como monoterapia como asociado a esteroides, antralina, radiaciones UVB, PUVA, ciclofosfamida y otros. ^{15,17,119}

En estudios comparativos entre calcipotriol y valerato de betametazona al 0.1% dió mejor resultado el calcipotriol ^{15,120,121}, siendo considerado el medicamento que nos ocupa igual o mejor que los esteroides de mediana potencia, sin los efectos secundarios de los últimos a largo plazo. ^{15,121,122,123,124,125} Así mismo se ha visto que es superior en eficacia a la antralina (terapia de contacto corto). ¹⁵

Se recomienda no sobrepasar los 100mg de calcipotriol en una semana a una concentración de 50 µg/g aplicando dos veces al día en la regiones afectadas; para evitar hipercalcemia. ^{15,19,106,122,124}

Esto significa que se debe de utilizar el medicamento, en psoriasis en placas no muy extensa (que no sobrepase 15 al 20% de la superficie corporal) ^{15,22} La mayoría de los pacientes experimentan una mejoría durante las dos primeras semanas y es máxima a las 4 - 8 semanas de tratamiento, si se suspende el medicamento las lesiones recurren en promedio de 1 a 2 meses según la evolución natural de la enfermedad. ¹²³

El efecto secundario más importante es irritación leve lesional y perilesional en un 10% de los pacientes, que lo refieren como "quemazón y escozor". Esta contraindicado utilizar calcipotriol en la cara y pliegues. No es teratígeno; pero se recomienda no usar en embarazadas, en la lactancia, y en niños mientras no se hagan más estudios. ^{15,19,106,124} Se encuentra a la venta con los nombres de Dovovex, Daivonex y Psorcutan; en crema, ungüento y solución a una concentración de 50 µg/g. ¹⁵

2.- Tratamiento Sistémico.-

Es un derivado de la 4.4 diamino difenil sulfona (DDS) o sulfona madre

Diamino Difenil Sulfona.-

La DDS y sus derivados son medicamentos que actúan en las enfermedades infecciosas inhibiendo la conversión de PABA en ácido fólico por parte de la bacteria, es bacteriostático. El mecanismo de acción en enfermedades no infecciosas no se conoce con exactitud, se dice que es antiinflamatorio inespecífico que inhibe la vía alterna del complemento, así como las enzimas lisosómicas y otros. ^{1,7,100,102,126}

Después de una sola dosis se absorbe cerca del 85% en el tracto gastrointestinal. El compuesto se distribuye a través de todos los tejidos y es retenido principalmente en piel, músculo, hígado y riñón, ^{1,100,124} Un 30% es excretado por el riñón después de 24 horas y el resto circula en todo el organismo durante 5 días a través de la circulación enteropática. La dosis que se utiliza es de 1-2mg/Kg/día o 50-100mg/día. ¹⁰¹

Entre sus efectos secundarios están: hemólisis (con dosis mayores de 100mg/día y en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa), metahemoglobinemia (en ausencia genética de la enzima metahemoglobina reductasa), cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, neuropatía periférica reversible, fiebre y psicosis ^{7,100,101,102}

El empleo de las sulfonas en nuestro medio es amplio, se utiliza una dosis de 100mg/día y se puede combinar con tratamientos tópicos (ácido salicílico y alquitrán de hulla) ^{7,102}

Inmunosupresores utilizados en la psoriasis.-

Se han utilizado muchos, revisaremos los más importantes.

El metotrexate (MTX) es un antimetabolito, derivado del ácido fólico que interrumpe el metabolismo celular al bloquear la dehidrofolato reductasa. De esta forma no se sintetiza el ARN ni ADN. Es más efectivo cuando la población celular esta en la fase S de crecimiento, de ahí su selectividad por las células neoplásicas. ^{1,101}

Ress y Benet en 1955 utilizaron por primera vez los antagonistas del ácido fólico en la psoriasis ^{7,15} inicialmente se inició la aminopterina y posteriormente el metotrexate, que es un análogo ligeramente modificado ^{7,15,101} En 1972 fue aprobado por la FDA para su uso en la psoriasis grave. ¹⁵

Se han utilizado también otros fármacos antiproliferativos citotóxicos como la hidroxiurea ^{1,7,15,127,128} El interés y el uso de este medicamento para tratar la psoriasis se redujeron después de que su empleo alcanzó su auge en los años 70, ya que entonces se comprobó que el MTX era más eficaz y con mayor índice terapéutico ¹⁵. La hidroxiurea es útil en la psoriasis en placas; pero no en la artritis psoriásica. ¹⁵

Este medicamento inhibe la síntesis del ADN (sin inhibir la del ARN o proteínas), así mismo inhibe la ribonucleótido reductasa y la síntesis de pirimidina. La dosis es de 500mg cada 12 horas, es mielotóxico, produce pancitopenia, hepatitis, alteraciones renales, pulmonares, etc. ¹⁵

Entre otros fármacos citotóxicos empleados en la psoriasis están: 6 mercaptopurina, tioguanina, azatioprina, ciclofosfamida, 5 fluoracido, mostaza nitrogenada, triotepa y el ácido micofenólico. La tioguanina y el ácido micofenólico son quimioterápicos que se pueden utilizar en casos de psoriasis grave que no responde al MTX; sin embargo no están comercializados para su uso rutinario en esta enfermedad ¹⁵

Todos pueden aportar una mejoría en la psoriasis; pero ninguno tiene el margen de seguridad farmacéutica tan favorable como el MTX y no están aprobados por la FDA para ser prescritos en la psoriasis. ¹⁵

Metotrexate.-

Mecanismo de acción.- El mecanismo de acción del MTX consiste en inhibir la enzima ácido dihidrofólico reductasa causando una depleción de los folatos reducidos (tetrahidrofolato). Esto a concentraciones bajas da lugar a la inhibición de la síntesis de pirimidinas y ADN ^{1,15,19,101}. A concentraciones mayores se inhibe la síntesis de las purinas, ARN y proteínas ¹⁵. También inhibe la proliferación de queratinocitos e induce la diferenciación de los mismos ^{15,19,129}; tiene actividad antiinflamatoria inhibiendo la quimiotaxis de PMN, ^{1,19} y la IL-1, ¹²⁹ últimamente se plantea la posibilidad de que este citostático pueda destruir las células linfoides proliferativas activadas y reducir de esta forma la producción de citocinas que perpetúan la psoriasis ^{15,130}

Así pues, el MTX y otros agentes quimioterápicos pueden afectar a la respuesta inmunitaria sistémica y local; como también a la proliferación y activación de los queratinocitos.

Puede ser administrada por vía oral, intramuscular (IM) o intravenosa (IV). Su absorción por vía oral es rápida, las concentraciones hemáticas alcanzan un máximo al cabo 1 a 1.5 horas. Es eliminado por vía renal (por filtración glomerular y difusión tubular activa) ^{1,15,101}

Se fija a la albumina plasmática en un 50% y puede ser desplazado de las proteínas por otros fármacos, tales como ácido acetyl salicílico, sulfamidas, fenilbutazona, barbitúricos, trimetropin, dipiridamol; ^{1,15} furosemida, tetraciclina, cloranfenicol y fentoma ¹⁰¹ por lo que se debe tener cuidado si se administran éstos en medicamento simultáneamente. ^{1,101}

Indicaciones.- El MTX esta indicado en el tratamiento de los pacientes con una psoriasis moderada a grave que no responde a tratamientos convencionales. ^{7,15,18,19,129,130,131,132} (alquitrán de hulla, radiaciones UVB y PUVA). ^{15,19}

Este fármaco es útil en los pacientes con una psoriasis en placas extensa ^{1,15} psoriasis eritrodérmica ^{1,15,19,133} psoriasis pustulosa localizada, ^{1,15,133} y artritis psoriásica. ^{15,29,94,129,131} El MTX puede ser utilizado también en pacientes en los que la localización o la severidad de la psoriasis pone en peligro el bienestar económico, psicosocial o físico del enfermo. ^{15,131}

Así mismo se debe evaluar la función hepática verificando Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO), Transaminasa Glutámico Piruvica (TGP) y Fosfatasa Alcalina (FA). Aunque estas pruebas son útiles para identificar una hepatopatía aguda, en ocasiones es necesario una biopsia hepática.

Los antecedentes de consumo excesivo de alcohol, abuso de drogas IV, hepatitis activa o reciente diabetes, exposición al arsénico e insuficiencia cardiaca congestiva, aumentan el riesgo de hepatotoxicidad inducida por el MTX.¹⁵

Las decisiones terapéuticas en cada paciente con psoriasis deben ser evaluadas individualmente, ponderando los riesgos y beneficios.

Selección de los pacientes para el tratamiento con MTX.-

La historia clínica, la exploración física y los estudios de laboratorio apropiados deben permitirnos detectar la mayor parte de contraindicaciones al tratamiento con MTX. Se evalúa la presencia de procesos patológicos que puedan potenciar la toxicidad del medicamento, y que en general son las enfermedades renales, hepáticas y hematológicas. Las mujeres embarazadas o con niños en etapa de lactancia no deben ser tratadas con MTX, lo mismo que los varones que pretendan una concepción. ^{15,131}

Evaluación Previa al Tratamiento.- Se debe elaborar una historia clínica meticulosa buscando antecedentes de enfermedades renales y hepatopatía en el paciente psoriásico, ya que el MTX es eliminado sin sufrir ninguna alteración por vía renal.

La toxicidad esta directamente relacionada con el tiempo de persistencia del MTX en la sangre. ^{1,15,101,134}

La evaluación renal debe consistir en un análisis de orina, determinación de urea, creatinina sérica y aclaramiento de la creatinina. Un aclaramiento de la creatinina inferior a 50ml/minuto (indicativo de insuficiencia renal moderada) es una contraindicación relativa para el uso del medicamento.¹⁵

Se encuentra en el comercio como Ametopterina, Folex, Mexate ¹⁰¹ en tabletas ranuradas de 2.5mg y en polvo seco en frasco ampollas con 20 a 250mg para soluciones inyectables. Trexate T, Ledertrexate comprimidos de 2.5mg en México.

La dosis utilizada en la psoriasis es de 0.2-0.4mg/Kg de peso cada 7 días, ésta, puede incrementarse lentamente de acuerdo a la respuesta ^{1,7}. Actualmente se utilizan dos esquemas de tratamiento con MTX en la psoriasis:

1).- Una dosis única una vez por semana (vía oral o IM) y 2).- Una pauta de dosis triple en la que el MTX se administra en tres dosis a intervalos de 12 horas una vez por semana. Esta forma de administrar el medicamento es preferida por un 70% de dermatólogos en E.U.A.^{15,19}

Se ha visto que el tratamiento en dosis única alcanza un máximo de MTX más alto que el de MTX en dosis triple, manteniendo concentraciones hemáticas significativas del medicamento durante unas 24 horas; sin embargo la dosis triple mantiene concentraciones óptimas del MTX durante 36 horas (que corresponde al supuesto ciclo celular de los queratinocitos psoriásicos).¹⁵

El esquema de dosis triple se inicia con una dosis de prueba de 5mg de medicamento (comprimido de 2.5mg seguido a las 24 horas de otro comprimido). Esto con el fin de detectar una sensibilidad o reacciones idiosincrásicas al MTX.

Al cabo de una semana se debe obtener un hemograma completo y se repite cada 1 a 4 semanas a lo largo del tratamiento. Si los resultados del hemograma son normales se administra un comprimido cada 12 horas hasta llegar a un total de 7.5mg (una pauta de 1/1/1).

Dos semanas después se incrementa la dosis a 10mg (2/1/1). A lo largo del tratamiento se aumenta la dosis a 2.5mg cada 2 o 3 semanas (ejem 2/2/1 ó 2/2/2), según la tolerancia del paciente. ¹⁵ Otra alternativa es iniciar con dosis más altas como 15mg semanales después de la dosis de la prueba inicial. ¹⁵

El tratamiento semanal único se inicia con una dosis de prueba de 5mg. Si el hemograma es normal se aumenta la dosis a 7.5mg en la semana siguiente y así ir incrementando la dosis a un ritmo de 2.5mg por semana hasta llegar a 15mg a la semana. ¹⁵

El mismo esquema se puede utilizar para el MTX por vía intramuscular. ^{15,131,132,133}

En un paciente de 70Kg se debe optar por mantener una dosis de 15mg semanales (2/2/2) o menos, para reducir al mínimo los efectos secundarios; aunque algunos pacientes con psoriasis resistente pueden requerir dosis mayores. ¹⁵

La mejoría se puede apreciar entre las 6 a 8 semanas de iniciar el tratamiento. En la psoriasis pustulosa generalizada aguda puede haber respuesta favorable en 48 horas. La dosis de mantenimiento del MTX debe ser mínima por los efectos tóxicos del medicamento (especialmente la toxicidad hepática). ¹⁵

El objetivo del tratamiento es mejorar sustancialmente la psoriasis del paciente (un 80% o más) y luego ir disminuyendo la dosis en 2.5 a 5mg cada mes hasta determinar la dosis efectiva mínima. Una vez suspendido el MTX deben emplearse tratamientos alternativos. ¹⁵

Efectos Secundarios.-

Inmediatamente después del tratamiento con MTX puede haber náuseas, alteraciones genéticas, anorexia y fatiga. ^{1,15,19,101,135} Las náuseas tienen relación con la dosis y se reducen al mínimo con la administración de ácido fólico 5mg/día ^{15,135} Puede haber leucopenia, trombocitopenia y anemia megaloblástica ^{1,15}; aunque con dosis usuales para la psoriasis esto no es muy frecuente. En un estudio amplio en 592 pacientes psoriásicos tratados con MTX hubo leucopenia en 4.6%, trombocitopenia en 0.8% y anemia en 0.6%. ¹⁵

Sin embargo se ha observado pancitopenia grave en varios casos al utilizar MTX a dosis bajas tanto en la artritis reumatoide como en el tratamiento de psoriasis cuando la función renal esta comprometida, en pacientes ancianos, ó interacciones farmacológicas.^{1,15,101,136} Se ha visto que la administración de trimetropina-sulfametoxazol en ancianos con MTX a dosis bajas causa pancitopenia y complicaciones tóxicas graves.^{15,137}

El principal factor limitante para el uso de MTX a dosis bajas en la psoriasis es el riesgo de una fibrosis hepática y cirrosis grave.^{1,15,19} Se ha visto que este efecto secundario depende de la dosis acumulativa. Hay reportes de cirrosis inducida por el MTX que han requerido trasplantes hepáticos, algunos de estos pacientes no fueron sometidos a biopsias hepáticas de control y la dosis acumulativa fué entre 4.8g a 10g a lo largo del tratamiento.^{15,130}

En el caso de sobredosis se debe administrar ácido folínico (leucovorin) por via IM,^{1, 15 101} para "rescatar" el MTX en lo posible antes de 12 horas. La dosis es 10mg/m², 20mg inmediatamente y luego nuevas dosis cada 6 horas via oral o IM. De preferencia debe determinarse niveles séricos de MTX.¹⁵

El MTX es abortivo y posible teratógeno en el hombre, hay oligospermia y anomalias espermáticas,^{1,15,101} aunque no es frecuente; pero se recomienda evitar la paternidad durante el tratamiento y durante 3 o 4 meses después de suspendido éste.^{1,15}

Las complicaciones infecciosas no son frecuentes en los pacientes a los que se administra MTX para el tratamiento de la psoriasis para la dosis baja. Entre éstas se encuentra herpes zoster,¹⁵ neumonia por *Pneumocytis Carini*^{15, 138}, nocardosis,¹⁵ histoplasmosis diseminada^{15,139} y criptococosis¹⁵ También ha sido reportado hepatitis por herpes simple en una paciente psoriásica que era tratada con MTX, prednisona y ácido acetyl salicílico.¹⁵ Un efecto secundario importante en las zonas endémicas es la reactivación de la tuberculosis.¹ Entre otros están septicemia,¹ alopecia,^{1,132} candidiasis, foliculitis, queratoconjuntivitis, etc.¹

Vigilancia del Tratamiento.- La evolución de los efectos secundarios del MTX implica principalmente vigilar el sistema hemotopoyético y el hígado.¹⁵

Es útil una RX de tórax previa; si hay síntomas pulmonares pueden ser causados por una "neumonitis por MTX" aunque es raro.¹⁵ Se debe pedir hemograma completo a la semana de iniciado el tratamiento y luego que se establezca la dosis, cada mes. La depresión máxima de leucocitos y plaquetas ocurre a los 7 a 10 días.¹⁵

Las PFH se deben hacer antes de administrar en MTX, mensualmente y luego cada 3 meses (las enzimas aumentan por efecto del fármaco a los 3 días, después de cada dosis, si esto ocurre inmediatamente antes de la siguiente dosis se debe suspender el MTX por una o 2 semanas). Se recomienda una biopsia hepática cada 1.5g de dosis acumulativa sin que haya Pruebas Funcionales Hepáticas (PFH) alteradas y cada 1g si hay PFH alteradas o signos de hepatopatía. Si el paciente se mantiene con una dosis de 7.5mg/ semana, se tarda 3 años en acumular 1.5g. Con 4g de dosis acumulativa hay posibilidad de toxicidad hepática grave.¹⁵

Ciclosporina.-

Es un undecapéptido lipófilo neutro que se extrajo inicialmente del hongo *Tolyposcladium inflatum* -Gans- en 1970. Se utilizó por primera vez como inmunosupresor en el ser humano en 1978.

Fue aprobado por E.U.A. para uso en trasplantes renales, corazón e hígado en 1983. Su eficacia en el tratamiento de la psoriasis se descubrió fortuitamente en 1979^{15,16,140}.

Las ventajas de la ciclosporina en el tratamiento de la psoriasis son , que se compara en eficacia con el MTX, es más eficaz que el etretinato, sulfasalazina e hidroxiurea como monoterapia, el perfil de los efectos secundarios es muy distinto al de otras modalidades terapéuticas ya que tiene escasa mielotoxicidad y no afecta negativamente a las células fagocíticas del sistema reticuloendotelial.

Por lo tanto a diferencia de la azatioprina y otros agentes citotóxicos, la ciclosporina posibilita la supresión de la inmunidad celular mediada por las células T, sin producir efectos importantes sobre las defensas antibacterianas del organismo¹⁰¹. Esto hace que sea una alternativa viable cuando hay contraindicación para el uso de otros medicamentos.¹⁵

Mecanismo de acción.- El efecto mejor conocido de la ciclosporina es el que ejerce sobre los linfocitos T. Este medicamento actúa sobre los linfocitos T, inhibiendo la producción de IL-2^{11,15,16,18,19,101,129,140,141,142,143} sustancia que es necesaria para la producción de células T colaboradoras y supresoras. El deterioro de la producción de IL-2 da lugar a una disminución del número de células CD4 y CD8 activadas en la epidermis.¹⁵ Según muchos autores este medicamento inhibe también el IFN- γ ^{15,16,18,129,141,142,143}, IL-4^{18,142} IL-1^{141,143,144} (sin embargo esto puede no ser relevante ya que en las placas de psoriasis la IL-1 está disminuida),¹⁶ TNF^{143,144} y otros que facilitan la liberación de citocinas proinflamatorias por parte de los queratinocitos.¹⁵ Además estudios *in vitro* han demostrado que la ciclosporina inhibe el crecimiento de los queratinocitos a dosis más altas del fármaco (que no se utilizan en la psoriasis);^{15,16} así mismo el efecto directo de la ciclosporina puede extenderse a otras células como las de presentación de antígeno y mastocitos.^{15,143}

Absorción, formas de presentación y dosis.- Se comercializa en forma líquida con una concentración de 100mg/ml o en comprimidos de 25 - 50 y 100mg. Se absorbe aproximadamente en 40%, se metaboliza en el hígado por la enzima citocromo P 450 y se excreta por vía biliar en gran porcentaje, quedando solo un 6% para eliminación por orina, por lo que la disfunción renal no influye de manera significativa en su farmacocinética.¹⁵

Como la ciclosporina se metaboliza por el sistema enzimático hepático del citocromo P 450, no se deben emplear -simultáneamente ketoconazol, eritromicina, norfloxacina, algunos anticonceptivos orales, esteroides androgénicos, corticoesteroides, cimetidina, etc porque utilizan el mismo sistema enzimático. para su metabolismo.¹⁵

Los antiepilépticos (fenitoina, fenobarbital y carbamazepina) ^{1,15} rifampicina y trimetropin ¹⁵ reducen la concentración de la ciclosporina al inducir la actividad del citocromo P 450.

Indicaciones.- La principal indicación para el empleo de la ciclosporina es la psoriasis generalizada o incapacitante en los pacientes en quienes han fracasado otros tratamientos. ^{15,145,146,147}

En pacientes eritrodérmicos es de primera elección ya que el MTX retarda el tratamiento por lo menos una semana para descartar una hipersensibilidad con la dosis de prueba; además este fármaco puede tardar varias semanas en ejercer su efecto máximo ¹⁵ En estos pacientes hay una insuficiencia prerrenal que no debe ser contraindicación para el uso de ciclosporina ya que posterior al uso del medicamento la cifra de creatinina vuelve a valores normales.

También se ha utilizado en la artritis psoriasica^{129,146} , en la pustulosis palmo plantar y de Von Zumbusch. ¹⁴⁶

Dosis.-

A pesar de que el empleo de dosis altas, de hasta 8 - 16mg/Kg/d, es frecuente por parte de los nefrólogos en el tratamiento de los pacientes trasplantados, la dosis máxima que se utiliza con fines dermatológicos es de 5mg/Kg/d en una o dos administraciones diarias. ¹⁵

En la psoriasis eritrodérmica aguda se recomienda empezar con 5mg/Kg/día y luego ir aumentando la dosis de mantenimiento; en cambio en la psoriasis en placas relativamente estable se debe empezar con dosis bajas y luego aumentar según las necesidades, para determinar la posología más baja posible que resulta eficaz. ¹⁵

En general los reportes indican una dosis entre-3 a 5mg/Kp/día ^{11,15,19,119,141,142,145,146}
Para calcular la dosis diaria, se debe tener en cuenta el peso corporal ideal en vez del peso real (para evitar sobredosis en los obesos). ¹⁵

Una vez alcanzada una mejoría importante del estado clínico, debe reducirse la dosis en decrementos de 0.5 a 1mg/Kg/d, hasta llegar a la dosis mínima eficaz para el tratamiento de mantenimiento. ¹⁵

Efectos secundarios.- Los más importantes son nefrotoxicidad e hipertensión (que son dosis dependientes y se presentan gradualmente), entre otros están los desequilibrios hidroelectrolíticos (hiperpotasemia e hipomagnesemia); hiperuricemia en algunos pacientes, alteraciones neurológicas (parestias , temblores, disestesias, hiperestesias y cefalea) que son frecuentes más o menos a los dos meses de tratamiento. Entre otros efectos están hiperplasia gingival reversible, elevación de niveles séricos de colesterol y triglicéridos, hipertricosis, alteraciones del sistema digestivo, artralgias y mialgias ^{15,141}

No se dispone aún de datos a largo plazo^{142,145,146} sobre los riesgos de cáncer asociado a la ciclosporina a dosis bajas en la psoriasis; sin embargo en un estudio amplio realizado en individuos expuestos al medicamento por dos años no se encontró aumento significativo de la prevalencia de cáncer de órganos internos. ¹⁵

Si hay hipertensión, se debe ajustar la dosis y manejar con nifedipina o isradipina ya que éstos no modifican la concentración de la ciclosporina ^{15,148}

Evaluación de pacientes tratados con ciclosporina.- Antes del tratamiento:

- Determinar la presión arterial (TA)
- Pedir creatinina, nitrógeno sérico, TGO, TGP, bilirrubina, F.A., magnesio, ácido úrico colesterol y triglicéridos.
- Examen general de orina
- Hemograma completo.
- Aclaramiento de creatinina.

Control evolutivo.- Cada dos semanas en los tres primeros meses y luego una vez al mes:

- Determinación de la TA
- Hemograma completo
- Examen general de orina
- Bioquímica estandar
- Aclaramiento de la creatinina cada 3 meses

Deben tomarse ciertas precauciones para reducir al mínimo el riesgo de lesión renal irreversible por el uso de la ciclosporina, teniendo precaución en el tratamiento de los pacientes ancianos o con hipertensión arterial, evitar el empleo simultáneo de fármacos nefrotóxicos, utilizar la dosis efectiva mínima para el mantenimiento, vigilar la creatinina sérica (antes del tratamiento y a las dos semanas). Si la creatinina aumenta más del 30% se debe reducir la dosis (comparando con la cifra previa al tratamiento). El tratamiento de la psoriasis con ciclosporina debe tener enfoque rotatorio con otros medicamentos con el fin de disminuir la nefrotoxicidad.¹⁵

Se ha utilizado junto con el MTX, ¹²⁹ calcipotriol ¹⁴⁷ y otros con el fin de reducir los efectos secundarios y algunos autores recomiendan alternar después de un tiempo con retinoides, calcipotriol y antranol. ¹⁴³

Fototerapia.

Se sabe que la psoriasis, mejora con la exposición a la luz solar. En 1925 Göeckerman popularizó el uso de alquitran de hulla junto con la exposición a la radiación ultravioleta (RUV) para el tratamiento de pacientes hospitalizados con psoriasis. En 1952, Ingram fomentó el uso de la antralina con RUV para el tratamiento de la Psoriasis. Las fuentes artificiales de la luz UV son lámparas de vapor de mercurio, de " cuarzo caliente " a presión alta y lámparas fluorescentes. ¹⁵

El espectro de las RUV es de 200 - 400nm y se dividen en radiaciones UVA (320 - 400), UVB (290 - 320) y UVC (200 - 290.) La radiación UVB se absorben sobre todo en la epidermis, mientras que las UVA pueden penetrar hasta la parte inferior de la dermis. Se requieren 30 segundos de exposición con luz UVB a 20 mili Julios/cm² a 90-cms de distancia para alcanzar la dosis de eritema mínimo. ^{7,15}

Con un monocromómetro se ha visto que el espectro de acción para la reducción de la psoriasis con dosis suberitematogénas repetidas fue de 313nm.¹⁵

La lesión del ADN producida por las radiaciones UVB da lugar a la formación de dímeros de timina sobre los que actúan los procesos de reparación. El ARN, las proteínas y las membranas celulares también son afectadas. La eficacia de las radiaciones UVB en la psoriasis ha sido atribuida a la interferencia de estas radiaciones con la síntesis de ADN, ARN y proteínas en la epidermis proliferativa; la alteración de diversas citocinas y otros mediadores de la inflamación, así como los efectos inmunológicos también son importantes.¹⁵

Se recomienda la exposición diaria o 3 veces por semana a las RUV y, una vez que se haya conseguido aproximadamente el 80% - 90% de mejoría ir disminuyendo las dosis de UVB, para retirarlo en forma progresiva con dos aplicaciones a la semana por 4 -8 semanas, y luego una vez a la semana por 3 o 4 meses. Se puede hacer el tratamiento domiciliario.¹⁵

La fototerapia con UVB está indicada en pacientes con psoriasis refractaria a tratamientos tópicos y en quienes presentan psoriasis en gotas o en placas generalizadas.^{15,19} Los efectos secundarios agudos de fototoxicidad son eritema y formación de vesículas, aunque se puede conseguir remisión de las lesiones con dosis suberitematogénas. Se debe proteger los ojos; así como los genitales.¹⁵

Las medidas generales para xerosis son útiles en pacientes que han recibido fototerapia. A largo plazo las radiaciones UVB pueden contribuir a producir los signos clínicos de envejecimiento cutáneo.

No se ha encontrado aumento de la incidencia de carcinoma espinocelular en estudios bien controlados en muchos centros de E.U.A., a diferencia de lo que ocurre con el MTX a dosis altas.^{15,19} Se han hecho muchas combinaciones de las radiaciones UVB, entre las que están corticoides tópicos, calcipotriol, fotoquimioterapia y tratamientos sistémicos como retinoides, metotrexate y otros.¹⁵

En E.U.A las radiaciones UVB son la forma de tratamiento más comunmente utilizado por los dermatólogos para la psoriasis extensa que no responde a los tratamientos tópicos. Según Sander y Cols es uno de los tratamientos con una mejor relación costo-eficacia para la psoriasis extensa. ^{15,149}

Fotoquimioterapia (PUVA).

Es una técnica terapéutica eficaz en diversas patologías dermatológicas y consiste en la administración de un psoraleno tópico u oral, seguido de irradiación UVA.

La fotoquimioterapia ya era empleada en el siglo XIV a.C. en la India ^{1,15,16} y Egipto, ¹⁵ donde se utilizaban los extractos vegetales (psoralenos) en el vitiligo. En 1951 Pinkus y Allyn en 1962 demostraron que el empleo de psoralenos tópicos seguidos de irradiación UVA es útil en la psoriasis. ¹⁵¹ Parrish y Cols presentaron el primer estudio controlado de pacientes psoriásicos tratados con 8 metroxipsoraleno (8-MOP) por vía oral y luz UVA. En 1982 la FDA aprobó el tratamiento. ^{15,150}

Los psoralenos y muchos de sus derivados se encuentran en forma natural en gran diversidad de plantas (cítricos, perejil, apio e higos) ^{15,151} en forma de furocumarínicos tricíclicos y en forma sintética. ¹⁵¹

Entre los psoralenos más utilizados estan el 8-metoxipsoraleno (metoxaleno) que es de origen natural, aunque también se encuentra en forma sintética; el 4,5,8 trimetilpsoraleno (trioxsaleno) es menos tóxico que el anterior, ^{15,151} el 5 metoxipsoraleno (bergapten) es utilizado actualmente en Europa en el tratamiento de la psoriasis y tiene menos efectos secundarios fototóxicos que el 8 MOP. ¹⁵

Los psoralenos se absorben con rapidéz después de su administración oral, la fotosensibilidad es máxima 1.5 horas después de la ingestión del metoxaleno y dos horas después en el caso del trioxsaleno. La vida media de estos fármacos es de dos horas, pero la piel permanece sensible a la luz durante 8 - 12 horas. Cuando se administran por vía tópica, la absorción es sustancial penetrando en la epidermis. ¹⁵¹

El mecanismo de acción que ocasiona fotosensibilización por el psoraleno no se conoce por completo. Los psoralenos para que tengan acción farmacológica, requieren ser activados por las radiaciones UVA, ya que el fármaco se intercala entre los pares de bases de ADN en ausencia de la radiación (sin formar uniones covalentes). Al recibir las radiaciones UVA se forman "fotoaductos" de ciclobutano con las bases pirimídicas del ADN nativo. Esta conjunción de los psoralenos con el ADN epidérmico produce una suspensión de la síntesis de ADN y la división celular.

La PUVA-terapia también tiene efecto inmunosupresor ya que ocasiona una depleción de LT (cooperadores, supresores y células dendríticas en la epidermis) disminuyendo así las reacciones de hipersensibilidad mediada por células.¹⁵

Se puede administrar por vía oral, tópica o rectal. La dosis del 8-MOP es de 0.6 - 0.8mg/Kg y del 5-MOP es de 1.2 mg/ Kg administrados dos horas antes de la exposición a las radiaciones UVA, que inicialmente es por 15 a 20 minutos y luego se incrementa a 30 - 35 minutos en la cuarta semana. El 8-MOP actualmente se expende en cápsulas de 10mg (forma líquida).¹⁵

La vía tópica ampliamente utilizada en los últimos años en Europa, ofrece las ventajas de una distribución más uniforme del psoraleno, menos efectos sistémicos y disminución del riesgo del cáncer cutáneo y fotoenvejecimiento. Se puede administrar en forma de baños, en lociones, cremas o ungüentos localmente.¹⁵¹

Actualmente existen equipos modernos computarizados que hacen los cálculos exactos de la dosis de UVA y las distribuyen uniformemente. La dosis inicial de UVA se puede determinar de acuerdo al tipo de piel o utilizando la determinación de la dosis fototóxica mínima (DFM).¹⁵ La frecuencia del tratamiento en la fase de resolución es de 2 a 3 veces por semana (con intervalos de 48 horas) y en la fase de mantenimiento una vez a la semana y luego una vez al mes hasta suspender.

La PUVA terapia esta indicada en la psoriasis vulgar que no responde a tratamientos tópicos, psoriasis pustulosa generalizada, psoriasis pustulosa palmo-plantar crónica y la psoriasis ungueal. ¹⁵⁰ Esta contraindicada en nefropatías, hepatopatías, enfermedad cardiovascular grave, LES, porfiria, exposición previa al arsénico, ingesta de otros medicamentos fotosensibilizantes, embarazo y menores de 18 años ^{1,15,152} No es necesario monitorizar al paciente de forma estricta, pero en caso necesario se deben hacer pruebas sanguíneas, de función renal, hepática y valoración ocular antes del tratamiento y después con intervalos de 6 meses. ¹

Los efectos secundarios de la PUVA-terapia pueden deberse al psoraleno o a la radiación; entre los primeros se encuentran: náuseas, letargia, cefalea, hipertrichosis facial, dermatitis reaccional (raros). Los efectos secundarios debidos al UVA pueden ser reacciones fototóxicas agudas en forma de quemaduras solares exageradas, (generalmente por sobredosis) y prurito intenso. ¹⁵

Los efectos secundarios a largo plazo producidos por el PUVA pueden clasificarse en posibles y reales, entre los primeros estan los oftalmológicos e inmunológicos, y entre los reales hacen referencia a las alteraciones cutáneas actínicas, es decir, el fotoenvejecimiento prematuro y los tumores cutáneos no melanocíticos. ¹⁵

Se sabe que los UVA son absorbidos por el cristalino y esto es más evidente en mayores de 20 años y además los psoralenos sufren una fotofijación a las proteínas del cristalino tras la exposición al UVA y se mantienen ligados por tiempo prolongado. ¹⁵

Las alteraciones inmunológicas incluyen un efecto supresor sobre las células T tanto supresoras como colaboradoras; así como disminución del número y función de los PMN, monocitos, macrófagos y células de Langerhans. El incremento del cáncer de piel (CA epidermoide) con la PUVA-terapia depende de la dosis acumulativa del UVA (el umbral estimado es de 200 tratamientos o $1500\text{J}/\text{cm}^2$), antes de llegar a este umbral el PUVA actúa como promotor o cocancerígeno, pasado el umbral pasa a ser inductor tumoral y no requiere efecto aditivo o sinérgico de otros factores oncogénicos ^{15,153}

Retinoides sistémicos.

Los egipcios ya conocían los beneficios que proporcionaba la vitamina A de extractos hepáticos en el año 1500 a. C.¹⁵ Esta vitamina se ha utilizado en el tratamiento de trastornos cutáneos desde 1947 entre los que están acné, psoriasis, pitiriasis rubra pilaris, ictiosis y enfermedad del Darier.¹⁵ Por los numerosos efectos secundarios y la gravedad de los mismos se sintetizaron análogos de la vitamina A.

Las moléculas de vitamina A y otras estructuras similares existentes en la naturaleza se denominan retinoides de primera generación. El ácido transretinoico (tretinoína) y su isómero 13-cisretinoico (isotretinoína) pertenecen a este grupo. Los retinoides aromáticos sintéticos se denominan retinoides de segunda generación, entre los que se encuentran el etretinato (RO-9359) y su análogo acitretina (RO 10-1670). Entre los retinoides de tercera generación está el éster etílico arotenoide (RO 13-6298).

Hasta junio de 1994 en E.U. A solo se aprobó el uso de isotretinoína para el tratamiento del acné y el etretinato para el tratamiento de la psoriasis grave. Sin embargo en Europa ya se utilizaba este último desde 1975,¹⁵³ La acitretina actualmente está siendo muy utilizada en lugar del etretinato sobre todo en países europeos.¹⁵

El mecanismo de acción de los retinoides sistémicos en el tratamiento de la psoriasis no está claro. Con el etretinato hay reparación de la capa de células granulosas, desaparición de la paraqueratosis y diferenciación más ordenada de los queratinocitos.^{15,154,155}

Los estudios de microscopía electrónica han puesto en evidencia una disminución en el número y el tamaño de los desmosomas, disminución de tonofilamentos^{15,154} y aparición de uniones estrechas, así como aumento del número de queratinosomas, mitocondrias, ribosomas y retículo endoplasmático.¹⁵

Entre los posibles mecanismos de acción están la disminución de la biosíntesis de poliaminas epidérmicas.¹⁵

El efecto antiproliferativo puede deberse a reducción de la síntesis de DNA, disminuyendo así los niveles de transición de la fase G₁ a fase S del ciclo celular.¹⁵⁵ También se han observado células de Langerhans dérmicas y macrófagos activados en la piel psoriásica tratada, lo cual sugiere un efecto inmunomodulador^{15,156} otros mecanismos son la modificación del AA, así como la normalización de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos.¹⁵

Esta indicado en la psoriasis pustulosa como medicamento de elección en varones y mujeres en edad no fértil, por ser teratógeno, la dosis utilizada en la psoriasis pustulosa es de 1mg/Kg/día habiendo resolución de las lesiones más o menos al décimo día.¹⁵ La dosis de mantenimiento es de 0.3 - 0.4 mg/Kg/día¹⁵ en la psoriasis crónica debe asociarse etretinato a fototerapia para reducir la dosis del medicamento y la dosis total de radiación UVA.^{15,155}

También se ha asociado a PUVA-terapia (Re-PUVA), siendo más efectivo que el etretinato o PUVA solos, sobre todo en la artritis psoriásica; este sinergismo hace que la dosis y el tiempo de tratamiento se reduzcan en un 30% y la radiación UVA en un 50%^{155,156} La dosis recomendada en este caso es de 0.7 - 0.9 mg/Kg/día no más de 6 semanas y de preferencia se utiliza el 5 MOP.¹⁵⁵

Posiblemente el etretinato inhiba la actividad carcinogénica de las radiaciones UV, es otro motivo por el que se prefiere el Re PUVA,¹⁵⁵ también está indicada en psoriasis pustulosa generalizada o psoriasis palmo-plantar.¹⁵

En la eritrodermia psoriásica se prefiere el tratamiento combinado de etretinato-metotrexate;^{15,155} pero debe tener precaución en pacientes con disfunción hepática ya que ambos medicamentos son hepatotóxicos.¹⁵⁵

La acitretina tiene una vida media más corta (50 horas) que el etretinato (120 horas) y esto permite que el medicamento se quede menos tiempo en el organismo (unido a lípidos).

Se creía que requería menos tiempo de anticoncepción; pero se ha visto que se convierte en etretinato en presencia de consumo de alcohol y tiene los mismos efectos secundarios.^{15,19,155,157,158.}

Los efectos secundarios se producen en casi todos los pacientes tratados con retinoides sistémicos y se parecen mucho a los de la hipervitaminosis. A Muchos autores consideran que la respuesta clínica adecuada se acompaña inevitablemente de efectos secundarios importantes.¹⁵⁵ Sin embargo rara vez obligan a suspender el tratamiento. Se ha documentado toxicidad muco-cutánea con todos los retinoides sistémicos^{15,159} tales como: sequedad de mucosas descamación cutánea y fisuras labiales, que ocurre en un 100% de pacientes.^{15,155}, descamación de los pulpejos de los dedos (75%), descamación de palmas y plantas (60%), alopecia difusa,^{15,93,155,160} fragilidad capilar, hematomas, piel fría y pegajosa, alteraciones ungueales (distrofia, exceso de tejido de granulación alrededor de las láminas ungueales), conjuntivitis, epistaxis, etc.^{15,153 155,159} Es aconsejable reducir la dosis en estos casos; aunque también se han visto que con dosis de tan solo 0.1 mg/Kg/día, se presentan los efectos secundarios, otra alternativa es empezar con una dosis baja e incrementarla gradualmente en 4 - 6 semanas. Con ello se reduce el impacto agudo de los efectos secundarios, disminuyen las posibilidades de una exacerbación inmediata de la psoriasis y mejora la tolerabilidad del paciente.¹⁵

Aproximadamente un 20% presentan efectos hepáticos con aumento de las enzimas a partir de la segunda o tercera semana,¹⁵ por lo que es importante tener precaución en pacientes con antecedentes de hepatopatía, de todas formas es menos hepatotóxico que el MTX.

En un estudio retrospectivo de más de 500 pacientes psoriásicos tratados con etretinato el 1% tuvo hepatitis.^{153,155} El riesgo de cirrosis en pacientes tratados con etretinato es comparable al de los que reciben MTX.¹⁵³

Puede haber elevación de triglicéridos y reducción de lipoproteínas de alta densidad^{15,155} en un 25 - 50% de pacientes.¹⁵ Ello a veces está relacionado con otros factores de riesgo independientes como la diabetes mellitus, la obesidad, el tabaquismo e hipertensión.¹⁵

Los efectos musculoesqueléticos pueden manifestarse por mialgias, hiperostosis, calcificaciones óseas y ligamentosas, cierre epifisiario prematuro, hipercalcemia y otros.^{15,155} Todos los retinoides sistémicos son teratógenos potentes. El etretinato no debe utilizarse en mujeres fértiles debido a su vida media prolongada, es conveniente evitar el embarazo por lo menos dos años después de suspender el medicamento.¹⁵

El monitoreo de pacientes tratados con retinoides debe incluir: análisis previos al tratamiento, tales como hemograma completo, PFGH, pruebas de función renal, determinación de triglicéridos y colesterol. Durante el tratamiento repetir las pruebas cada 2 semanas en las primeras seis semanas, valorar Rx ósea a las 12 semanas de tratamiento y luego una vez al año, prueba del embarazo antes de iniciar el tratamiento y una vez al mes durante el mismo.¹⁵

Entre otros medicamentos utilizados en la psoriasis está la Ranitidina como inmunomodulador; sin embargo se requiere más estudios para valorar su eficacia en esta enfermedad.

INVESTIGACION:

EFICACIA TERAPEUTICA DEL PIRITIONATO DE ZINC AL 0.2% VS ALQUITRAN DE HULLA AL 0.9% EN PACIENTES CON PSORIASIS DE PIEL CABELLUDA

PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad terapéutica del piritionato de zinc al 0.2% en spray comparado con la solución de alquitrán de hulla al 0.9% en los pacientes con psoriasis de piel cabelluda ?

HIPOTESIS

El piritionato de zinc en aerosol es una buena opción para el tratamiento de la psoriasis de piel cabelluda, más eficaz que la solución de alquitrán de hulla.

OBJETIVOS

Primarios:

1. Determinar la eficacia terapéutica del piritionato de zinc, vs alquitrán de hulla en el tratamiento de psoriasis de piel cabelluda.
2. Determinar el grado de aceptación por parte de los pacientes al piritionato de zinc, comparado con el alquitrán de hulla.
3. Conocer el sexo en que predomina la afectación de piel cabelluda en los pacientes con psoriasis que acuden a la consulta externa del C.D.P

Secundarios:

1. Conocer la edad en que predomina la afectación de la piel cabelluda en los pacientes con psoriasis que acuden a la consulta externa del C.D.P.
2. Conocer la distribución topográfica de la psoriasis del cuerpo y el tipo de ésta en los pacientes con afectación de piel cabelluda
3. Determinar el tiempo de evolución de la psoriasis tanto del cuerpo como de la piel cabelluda en los pacientes estudiados.
4. Conocer si existe relación entre la ocupación de los pacientes afectados de psoriasis y la incidencia de la enfermedad.
5. Determinar el % de diagnóstico de envío de la enfermedad.
6. Conocer el tratamiento previo recibido antes de ser captados en el C.D. P..
7. Investigar prurito u otra sintomatología en los pacientes psoriásicos afectados de la piel cabelluda.
8. Conocer el porcentaje de psoriasis del cuerpo en el grupo de pacientes estudiados.

JUSTIFICACION

La afectación de la piel cabelluda por la psoriasis es relativamente frecuente en nuestro medio, sería de gran ayuda para los pacientes, recibir un tratamiento efectivo y cosméticamente adecuado; lo cuál nos plantea la necesidad de determinar su comportamiento con la aplicación de medicamentos con mayores ventajas tanto terapéuticas, como en su forma de aplicación y hasta desde el punto de vista cosmético.

DISEÑO

A) Tipo de estudio.-

Prospectivo, longitudinal, comparativo.

B) Grupo de estudio.-

Se incluirán pacientes que acudan por primera vez al CDP, en el periodo comprendido de Junio a Noviembre de 1995, quienes tengan diagnóstico clínico de psoriasis con afectación de piel cabelluda, de ambos sexos, mayores de 18 años.

C) Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes con psoriasis y afectación de piel cabelluda ,mayores de 18 años .
- 2.- Pacientes sin tratamiento tópico en las 2 últimas semanas

D) Criterios de exclusión

1. Antecedentes alérgicos al alquitrán de hulla o piritionato de zinc.
2. Administración de tratamiento sistémico con inmunomoduladores en las últimas cuatro semanas (que pueden interferir con los resultados).
3. Tratamiento actual con corticoides, tópicos y/o sistémicos.
4. Padecimientos mentales que impidan la correcta aplicación y seguimiento del tratamiento..
5. Pacientes con eritrodermia o artritis psoriásica.

E) Criterios de eliminación

- 1.- Pacientes que no acudan a sus citas periódicas.
- 2.- Pacientes que suspendan el tratamiento.

F) Variables a evaluar

Sexo, edad, tolerabilidad al medicamento, y PASI modificado. Entre las variables secundarias están:: topografía afectada además de piel cabelluda, características clínicas de la enfermedad al momento de la consulta con control fotográfico antes y después del tratamiento, prurito y otra sintomatología, evolución de psoriasis de piel cabelluda, ocupación, diagnóstico previo, tratamiento previo, efectos secundarios y mejoría conseguida con los medicamentos estudiados.

DESCRIPCION DE LA INVESTIGACION

Se incluirán en el estudio los pacientes que se presenten a la consulta del C.D.P. con psoriasis de piel cabelluda, mayores de 18 años; y se formarán 2 grupos. Un grupo recibirá tratamiento con piritionato de zinc a una concentración de 0.2% en spray y el otro grupo se tratará con alquitrán de hulla al 0.9% en solución.

Los pacientes se dividirán en forma predeterminada en base a un código: medicamento "A" para los pacientes con numeración impar y "B" para los pacientes con numeración par, los expedientes se enumeraron del uno al 52.

En ambos grupos se aplicará el medicamento una vez al día.

Ya que el paciente firme la hoja de autorización (anexo 1), se llenará la hoja de recolección de datos generales y PASI de inicio. Así mismo se dará tratamiento tópico a los pacientes que tengan psoriasis en el resto del cuerpo, insistiendo que no se lo apliquen en la piel cabelluda (anexo 2, visita 1) .

Posterior al llenado de los datos del paciente, se dejará transcurrir 2 semanas sin ningún tratamiento de la psoriasis de piel cabelluda indicando solamente un jabón neutro para el aseo ("periodo de lavado").

A las dos semanas el paciente acudirá a su segunda visita en el que se valorará el PASI, se anotarán los medicamentos utilizados por el mismo por alguna razón diferente a la psoriasis., y finalmente se indicará el tratamiento específico para la psoriasis de piel cabelluda, previa fotografía clínica de inicio (anexo 3, segunda visita).

La tercera visita será a la cuarta semana donde se valorará el PASI, se registrarán los medicamentos utilizados por el paciente, por alguna razón diferente a la psoriasis (anexo 4) y se indagará acerca de los efectos adversos del medicamento utilizado. Así mismo, el paciente y el investigador harán una valoración de la mejoría conseguida por el medicamento.

A la sexta semana (cuarta visita) se evaluará el PASI, se registrarán los medicamentos utilizados por alguna razón diferente a la psoriasis, así mismo se investigará los efectos adversos del medicamento empleado. En esta misma cita se hará una valoración por parte del paciente y el investigador de la mejoría conseguida y se tomará una fotografía clínica de control.

Los métodos para la evaluación de la eficacia de ambos medicamentos serán: PASI modificado, autoevaluación por el paciente, evaluación por el investigador y control fotográfico; posteriormente se citará al paciente en 8 semanas para su seguimiento (anexo 5).

METODO DE EVALUACION

Se utilizará el PASI modificado para piel cabelluda, tomando la media evolutiva entre 0.2 de miembros superiores y 0.4 de miembros inferiores teniendo una escala de 1 a 3 de acuerdo a la gravedad de las lesiones para las variables: Enrojecimiento, grosor y escama. Se multiplicará por uno (que es el área afectada) y se dividirá por una constante $X=0.3$.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó el paquete estadístico NANOSTAT, a través del cual se obtuvieron frecuencias simples, promedios, desviación (DS) y error estándar (SEM). También se obtuvieron resultados con tablas 2X2, con pruebas de significancia estadística de Mantel-Hansel, prueba de P y límites de confianza con 95% para evaluar distractores y modificadores del efecto.

En el análisis secuencial se evaluó el riesgo relativo y la Cai de Mantel-Hansel (X_{mh}) para cada estrato, así como también se obtuvo los no sesgados para cada uno de los anteriores. Las diferencias encontradas entre los estratos fueron evaluadas con la prueba de X^2 de heterogeneidad, en algunos estratos no fué posible la evaluación por falta de datos.

PASI y FARMACOS en la tercera semana.-

Se evaluó el contraste de PASI contra los medicamentos utilizados en los dos grupos de pacientes, en el cuadro X, se muestran los resultados de análisis secuencial.

En relación al PASI los pacientes se distribuyeron en dos grupos, el grupo uno quedó conformado por aquellos que tuvieron un PASI menor o hasta 0.70 y el segundo, un PASI de 0.71 a 0.80, estos dos grupos se contrastaron con los pacientes que usaron uno de los dos medicamentos.

La tabla 2X2, quedó de la siguiente manera: 13 pacientes utilizaron P de zinc y tuvieron un PASI menor o hasta 0.70; ocho usaron el mismo medicamento y tuvieron un PASI de 0.71 a 0.80. Aquellos pacientes que tuvieron un PASI de 0.71 a 0.80 fueron 22, de los cuales, ocho usaron P. de zinc y 14 A. de hulla.

En esta relación se encontró que un paciente que utilizó P. de zinc tuvo 7.58 veces más, la probabilidad de tener un PASI menor a 0.70, comparado con un paciente que utilizó A. de hulla. Se obtuvo una X_{mh} de 2.71 (p 0.006) con 95% de confianza, este riesgo no fue menor al 75%, ni mayor a 32 veces. Esta relación no se explicó por ninguno de los otros factores estudiados, como sexo, edad, localización de la psoriasis, uso de antihistamínicos, evolución de la enfermedad, ocupación del enfermo o los tratamientos previos.

PASI y FARMACOS en la cuarta semana.-

En el cuadro X se muestran los resultados obtenidos en la cuarta semana de evaluación del medicamento, se tomó como punto de corte de PASI, aquellos pacientes que tuvieron menos de 0.80 y los que tuvieron un PASI hasta 0.90.

De tal manera que en el grupo en los que tuvieron un PASI de hasta 0.80 ,13 fueron tratados con P. de zinc y tres usaron A. de hulla .Los que tuvieron PASI de 0.90 , ocho correspondían al grupo de P. de zinc y 14 al grupo del A. de hulla.Se entiende que a menor número de PASI es mejor el resultado obtenido con el medicamento.

En esta relación se encontró que un paciente que utilizó P. de zinc tuvo la probabilidad de 8.57 veces más de tener un PASI de 0.80 comparado con un paciente del otro grupo. Se obtuvo una Xmh de 2.83 (p 0.0001) con 95% de confianza , este riesgo no fué menor al 93 % de confianza, ni mayor de 37 veces .Esta relación no se explicó por ninguno de los otros factores estudiados mencionados anteriormente.

A pesar de que en los estratos o subgrupos estudiados (en la tercera y cuarta semana) , se observaron diferencias en la estimación del riesgo, para cada uno de ellos,se encontró que éstas,se explicaron al azar.

Análisis secuencial de distractores y modificadores de la asociación PASI y respuesta al tratamiento evaluación en la tercera visita.

CONTRASTE PRINCIPAL TRATAMIENTO

PASI		ZINC*	A. HULLA	
	0.70	13	3	16
	0.80	8	14	22
		21	17	38

RR=7.58

Xmh=2.71

LC 95%: 1.75-32.0

P=0.006

Variabl		RR	Xmh		RR	Xmh	RR n s	Xmh n s	X ² het
edad	<38	3.2	1.27	>38	14.0	2.19	7.05	2.67	0.40
sexo	masc	5.83	1.48	femen	9.33	2.19	7.53	2.98	0.16
psoriasis	cabeza	4.50	1.44	cpo+p.c.	14	2.42	7.19	2.56	0.24
Dx anter	ninguno	12.0	1.85	otros	5.83	1.89	7.33	2.63	0.77
antihista	no	5.83	1.63	si	9.33**	2.0	7.35	2.57	0.88
evo paci	mej mod	3.0	0.76	mej marc	2.0	0.50	0.87	-----	-----
evo inv	-----	-----	-----	mej marc	1.5	-----	-----	-----	-----
ocupaci	empleado	4.0	0.98	estudiante	4.0	0.74	6.89	2.31	-----
tra prev	ninguno	2.0	0.33	otros			9.32	2.57	0.50

RR = Riesgo Relativo Xmh=Cai de Mantel-Haenszel LC=Límites de confianza X²het=Cai de heterogeneidad

Análisis secuencial de distractores y modificadores de la asociación PASI y respuesta al tratamiento Evaluación en la CUARTA visita.

CONTRASTE PRINCIPAL TRATAMIENTO

PASI		ZINC*	A. HULLA	
	0.80	13	3	16
	0.90	8	14	22
		21	17	38

RR=8.57

Xmh=2.83

LC 95%:1.93-37.0

P=0.0001

Variabl		RR	Xmh		RR	Xmh	RR n s	Xmh n s	X ² het
edad	<38	2.7	2.7	>38	3.6	1.24	7.85	2.81	0.36
sexo	masc	6.0	3.15	femen	2.66	0.95	7.52	2.89	0.11
psoriasis	cabeza	4.0	1.08	cab/pca	19.50	2.89	9.31	2.91	0.30
Dx anter	ninguno	2.8	2.33	otro	5.50	1.81	8.60	2.85	0.45
antihist	si	4.0	0.73	no	10.50	2.71	8.74	2.78	0.16
evo pac	mej md	3.5	0.76	mej md	1.8	0.52	2.18	0.84	-----
evo inv	-----	-----	-----	mej md	4.0	1.01	1.46	0.34	-----
ocupac	emplead	2.5	0.67	estud	4.0	0.45	7.78	2.69	-----
trat. prev	alg hul	2.0	0.46	-----	-----	-----	-----	-----	-----

RR = Riesgo Relativo Xmh=Cai de Mantel-Haenszel

LC=Limites de confianza

X²het=Cai de heterogeneidad

PROBLEMAS ETICOS

No hay ninguno

CARTA DE CONSENTIMIENTO

Anexo 1

CALENDARIO DE ACTIVIDADES

Se realizó la captación de pacientes en el periodo comprendido entre Junio y Noviembre de 1995 y se hizo un seguimiento durante 14 semanas.

RESULTADOS

Se estudiaron 52 pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis de piel cabelluda, de éstos se eliminaron 14 pacientes, por no asistir en forma regular a las visitas; quedando en total 38 pacientes; de los cuáles 21 corresponden al grupo de pirtionato de Zinc y 17 al grupo del alquitran de hulla.

De estos 38 pacientes, 20 fueron de sexo femenino correspondiendo al 52.6% y 18 pacientes fueron masculinos haciendo 47.49% (gráfica 1).

Distribución por sexo



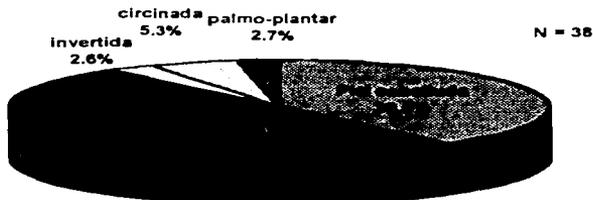
Gráfica 1

Respecto a la ocupación, 11 pacientes son empleados (28.9%), cinco comerciantes (13.2%), cuatro agricultores (10.5%), seis estudiantes (15.8%), cuatro maestros (10.5%), siete dedicadas a labores del hogar (18.4%) y un profesionalista (2.6%)

El promedio de edad fué 38.47 años con una desviación standar (DS) de 13.46 y un error standar (SEM) de 2.18. Correlacionando sexo y edad se encontro que 18 pacientes fueron del sexo masculino (47.4%); de los cuales ocho son menores de 38 años (36.4%) y 10 son mayores de 38 años (62.5%); 20 pacientes fueron del sexo femenino, 14 menores de 38 años (63.6%) y seis mayores de 38 años (37.5%)

Respecto a la distribución topográfica, en 15 pacientes (39.5%) la única topografía afectada fué piel cabelluda correspondiendo a nueve mujeres y seis hombres. 23 pacientes tenían psoriasis en la piel cabelluda y en el resto del cuerpo (60.5%); 19 pacientes (50.0%) tuvieron psoriasis de piel cabelluda y psoriasis en placas, un paciente (2.7%) tuvo psoriasis de piel cabelluda y psoriasis invertida, dos pacientes (5.3%) tuvieron psoriasis de piel cabelluda y psoriasis circinada (hermanas), una paciente (2.7%) tuvo psoriasis de piel cabelluda y psoriasis palmo-plantar.

Psoriasis de piel cabelluda asociada a otra topografía



El promedio de la evolución de la psoriasis del cuerpo fué 39.13 meses, con una DS de 56.13 y SEM de 9.18, el promedio de la evolución de psoriasis de piel cabelluda fué de 56.42 meses, siendo la SD de 68.70 y SEM de 11.14.

El promedio de PASI en la primera visita fué de 1.53%, con una SD de 0.28 y SEM de 0.04, en la segunda visita el promedio de PASI fué de 1.52, la SD de 0.32 y el SEM de 0.05. En la tercera visita el promedio de PASI fué de 0.75, la DS de 0.40 y el SEM de 0.06, y en la cuarta visita el promedio de PASI resultó de 0.56% , con una DS de 0.44 y SEM de 0.07.

En relación a los diagnósticos previos, 13 pacientes no tenían diagnóstico (34.2%), 16 pacientes fueron diagnosticados como tiña (42.1%), ocho pacientes venían con diagnóstico de psoriasis (21.1%) y un paciente tenía diagnóstico de dermatitis seborreica (2.6%).

En cuanto al tratamiento previo, cuatro pacientes nunca recibieron ningún medicamento (10.5%), 18 pacientes fueron tratados con alquitran de hulla (47.4%), tres pacientes se trataron con ácido salicílico (7.9%), siete pacientes con esteroides tópicos (18.4%) y seis pacientes recibieron antimicóticos (15.8%)

Respecto a la evaluación de la mejoría conseguida en la tercera visita , tal como se puede ver en el cuadro siguiente, 17 pacientes tuvieron mejoría moderada según la autoevaluación hecha por ellos y 12 pacientes, en opinión del investigador; 15 pacientes tuvieron mejoría marcada según la autoevaluación y 20 pacientes alcanzaron este grado de mejoría en la evaluación hecha por el investigador. Seis pacientes quedaron sin lesiones según los primeros y cinco, en opinión del investigador.

Evaluación de la mejoría según el paciente y el investigador, tercera visita

	Evaluación 3° visita	
Mejoría	Paciente	Investigador
Moderada	17	12
Marcada	15	20
Sin lesiones	6	6
Total	38	38

En cuanto a la mejoría conseguida según los pacientes en la cuarta visita los resultados se observan en la siguiente tabla

Tabla de autoevaluación de pacientes tratados con piritionato de zinc vs alquitrán de hulla

Autoevaluación	Piritionato de zinc	Alquitrán de hulla
Mejoría moderada	8	9
Mejoría Marcada	2	8
Desaparición de las lesiones	11	0

Para evaluar la mejoría conseguida en la cuarta visita se elaboró el cuadro que esta a continuación que nos muestra que hubieron 11 pacientes con mejoría moderada según la autoevaluación de los enfermos y 13 pacientes con el mismo grado de mejoría en opinión del investigador, 16 pacientes con mejoría marcada según los pacientes, y 15, de acuerdo a la apreciación del médico Quedaron sin lesiones 11 pacientes en opinión de ellos mismos, y 10 según el investigador.

Evaluación de la mejoría según el paciente y el investigador, cuarta visita.

	Evaluación 4° visita	
Mejoría	Paciente	Investigador
Moderada	11	13
Marcada	16	15
Sin lesiones	11	10
Total	38	38

En cuanto al efecto adverso encontrado con el piritionato de zinc fué irritación leve en tres pacientes(7.9%);en el grupo del alquitrán de hulla se vió irritación importante en dos.pacientes(5.2%).

Valorando los síntomas concomitantes de la psoriasis de piel cabelluda, hubo prurito en 21 del total de 38 pacientes, lo que representa un 55.3%.

CONCLUSIONES

Encontramos que el piritionato de zinc es más efectivo comparado con el alquitrán de hulla en la psoriasis de piel cabelluda Este medicamento en spray es una buena alternativa para la psoriasis de piel cabelluda, tal como se refiere en la literatura ¹¹¹. Se ha visto que es más conveniente que otras presentaciones , ya que esta topografía constituye una particular dificultad para los tratamientos convencionales como la antralina, alquitrán de hulla o ácido salicílico; dado que engrasan el cabello y no goson de buena aceptación cosmética entre los pacientes.

El efecto adverso encontrado en forma eventual fué la irritación leve.,a diferencia de lo citado por algunos autores que lo mencionan como muy irritante ¹⁵,sólo tres pacientes (7.9%) tuvieron irritación leve, y no encontramos ni eczematización ,ni sensación de prurito asociado al uso del medicamento, tal como se menciona en un estudio realizado en España¹¹¹

Según este estudio la psoriasis de piel cabelluda dá prurito en más del 50% de pacientes , lo que no concuerda con los textos tradicionales de psoriasis.

EFICACIA TERAPEUTICA DEL PIRITIONATO DE ZINC AL 0.2% VS ALQUITRAN DE HULLA AL 0.9% EN PACIENTES CON PSORIASIS DE PIEL CABELLUDA

Lugar de realización: **CENTRO DERMATOLOGICO " DR LADISLAO DE LA PASCUA"**

Nombre del paciente : _____

DECLARO QUE :

Se me ha solicitado participar en el ensayo clínico referido durante el cuál me será administrado un medicamento ya registrado y comercializado, en el cuál se comparán las posibles ventajas y desventajas con respecto a otro medicamento.

Antes de prestar mi consentimiento he sido informado por el investigador : Dra. Edith Jiménez Arandía del proyecto de investigación de que se trata, el tipo de de medicación que va a serme administrado, de sus efectos benéficos y sus inconvenientes. Así como también de que mi colaboración es libre y voluntaria y que podré retirarme del estudio sin menoscabo de la atención médica recibida.

MEXICO, D.F. A _____ DE _____ DE 1995

Firma del interesado

Firma del investigador

Anexo 1

EFICACIA TERAPEUTICA DEL PIRITIONATO DE ZINC AL 0.2% VS ALQUITRAN DE HULLA AL 0.9% EN PACIENTES CON PSORIASIS DE PIEL CABELLUDA

FECHA

VISITA N°. 1

VISITA N°. - 2

VISITA N°. 3

VISITA N°. 4

PROCEDENCIA Y RESIDENCIA

NOMBRE DEL PACIENTE : _____

EDAD: _____ **SEXO:** _____ **ACTIVIDAD LABORAL** _____

DIRECCION: _____

TELEFONO: _____

NOMBRE DEL MEDICO INVESTIGADOR: Dra. Edith Jiménez Arandia

INSTITUCION: CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

NOMBRE DEL ASESOR: Dr. Virgilio Santamaria G.

DIRECCION: DR. VERTIZ 464 COL. BUENOS AIRES
México, D. F. 06780

Anexo 2

PRIMER VISITA.

FECHA _____

Nombre del paciente: _____

Fecha de Nacimiento: _____ Sexo M F

Si la respuesta de alguna pregunta corresponde al cuadro que marca exclusión el paciente no debe ser incluido en el estudio.

	(SI)	(NO)
1.- El paciente ha completado su forma de consentimiento	<input type="checkbox"/>	exclusión.
2.- Tiene el paciente psoriasis de piel cabelluda.	<input type="checkbox"/>	exclusión
3.- El paciente hizo tx tópico en las 2 (ultimas semanas)	exclusión	<input type="checkbox"/>
4.- Hay antecedentes de hipersensibilidad al piritionato de zinc y/o alquitrán de hulla	exclusión	<input type="checkbox"/>
5.- Se le administró tx sistémico inmunomodulador en las últimas 4 semanas	exclusión	<input type="checkbox"/>
6.- Esta haciendo tx con corticoides actualmente.	exclusión	<input type="checkbox"/>
7. Tiene el paciente alguna enfermedad -- grave.	exclusión	<input type="checkbox"/>
8.- Tiene padecimientos mentales	exclusión	<input type="checkbox"/>
9.- Si es mujer se encuentra embarazada o período de lactancia.	exclusión	<input type="checkbox"/>
10.- el paciente está participando de otro estudio clínico concomitantemente a éste.	exclusión	<input type="checkbox"/>

Anexo 2A

PRIMERA VISITA

FECHA: _____

Nombre del paciente : _____

HISTORIA DEL PACIENTE:

1.- Desde cuándo padece de psoriasis

AÑOS MESES

2.- Desde cuándo padece de psoriasis de la
la piel cabelluda

AÑOS MESES

2.- Qué medicamentos utilizó anteriormente:

A) Alquitrán de Hulla

B) Esteroides Tópicos

C) Acido Salicílico

D) OTROS ESPECIFICAR

3.- Dx establecidos con anterioridad para su padecimiento de piel cabelluda.

4.- Mencionar todos los medicamentos actualmente utilizados por otra razón diferente a la psoriasis.

Nombre genérico

Indicaciones

Duración

Dosis

Anexo 2B

VALORACION DEL PACIENTE:
(UTILIZANDO EL SISTEMA PASI MODIFICADO PARA PIEL CABELLUDA)

PASI MODIFICADO PARA PIEL CABELLUDA

ENROJECIMIENTO _____	<input type="text"/>	} ESCALA DE	1.- LEVE
GROSOR _____	<input type="text"/>		2.- MODERADO
ESCAMA _____	<input type="text"/>		3.- SEVERO
SUMA _____			
AREA _____	X 1	< 10 %	
*X 0.3 _____	X 0.3		
PASI _____			

* Se toma la media evolutiva entre 0.2 de Ms. Sa. y 0.4 de Ms. Is.

PUNTOS DE ACCION :

- Se inician dos semanas de lavado, utilizando sólo jabón neutro para el aseo diario de la piel cabelluda.
- Integrar el expediente con la randomización y el llenado de la forma de consentimiento.
- Iniciar el tratamiento convencional tópico, no sistémico, de la psoriasis de la piel lampiña.

Anexo 2C

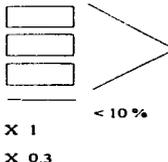
SEGUNDA VISITA. _____ FECHA: _____

NOMBRE DEL PACIENTE. _____

1.- VALORAR LA EXTENSIÓN Y SEVERIDAD DE LA PSORIASIS SEGÚN EL SISTEMA (PASI)

PASI MODIFICADO PARA PIEL CABELLUDA

ENROJECIMIENTO _____
GROSOR _____
ESCAMA _____
SUMA _____
AREA _____
*X 0.3 _____
PASI _____



ESCALA DE
1.- LEVE
2.- MODERADO
3.- SEVERO

* Se toma la media evolutiva entre 0.2 de Ms. Ss. y 0.4 de Ms. Is.

2.- MENCIONAR LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS POR EL PACIENTE ACTUALMENTE POR ALGUNA RAZON DIFERENTE A LA PSORIASIS.

NOMBRE DEL FARMACO	INDICACIONES	DURACION.

3.- INICIAR EL TRATAMIENTO ESPECIFICO PARA PIEL CABELLUDA

FOTOGRAFIA CLINICA DE INICIO

ROLLO-----NO DE FOTO-----

TERCERA VISITA

FECHA _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

1.-VALORAR LA EXTENSIÓN Y SEVERIDAD DE LA PSORIASIS SEGUN EL SISTEMA PASI

PASI MODIFICADO PARA PIEL CABELLUDA

ENROJECIMIENTO _____	<input type="text"/>	}	ESCALA DE	1.- LEVE
GROSOR _____	<input type="text"/>			2.- MODERADO
ESCAMA _____	<input type="text"/>			3.- SEVERO
SUMA _____	_____			
AREA _____	X 1	< 10 %		
*X 0.3 _____	X 0.3			
PASI _____				

* Se toma la media evolutiva entre 0.2 de Ms. Ss. y 0.4 de Ms. Is.

2.-Mencionar los medicamentos utilizados por el paciente actualmente por alguna razón diferente a la psoriasis.

Nombre del Fármaco	Indicaciones	Duración	Dosis
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

3.-Efectos adversos del medicamento utilizado _____

- Efectos adversos (terminología médica común) _____
- Reportado por investigador (I) ó paciente (p) _____
- Fecha de primera aparición (día, mes, año) _____
- Número de días en los que se presentó (si continúa anotar todos) _____
- Severidad : leve, moderado , severo _____
- Relación con el mal: (improbable, probable, posible) _____

Anexo 4A

VALORACION POR EL PACIENTE. En opinión; del paciente ha habido algún cambio en su enfermedad desde que empezó el tx.

Peor	<input type="checkbox"/>	1
Sin mejoría	<input type="checkbox"/>	0
Mejoría moderada	<input type="checkbox"/>	1
Mejoría marcada	<input type="checkbox"/>	2
Ya no hay lesiones	<input type="checkbox"/>	3

5.-Valoración del investigador. En opinión del investigador ha habido algún cambio en su enfermedad del paciente desde que inició el tx.

Peor	<input type="checkbox"/>	-1
Sin mejoría	<input type="checkbox"/>	0
Mejoría moderada	<input type="checkbox"/>	1
Mejoría marcada	<input type="checkbox"/>	2
Ya no hay lesiones	<input type="checkbox"/>	3

CUARTA VISITA

FECHA _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

1.-VALORAR LA EXTENSIÓN Y SEVERIDAD DE LA PSORIASIS SEGUN EL SISTEMA PASI

PASI MODIFICADO PARA PIEL CABELLUDA

ENROJECIMIENTO _____	<input type="text"/>	} ESCALA DE	1.- LEVE
GROSOR _____	<input type="text"/>		2.- MODERADO
ESCAMA _____	<input type="text"/>		3.- SEVERO
SUMA _____	_____		
AREA _____	X 1	< 10 %	
*X 0.3 _____	X 0.3		
PASI _____			

* Se toma la media evolutiva entre 0.2 de Ms. Ss. y 0.4 de Ms. Is.

2.-Mencionar los medicamentos utilizados por el paciente actualmente por alguna razón diferente a la psoriasis.

Nombre del Fármaco	Indicaciones	Duración	Dosis

3.-Efectos adversos del medicamento utilizado _____

- Efectos adversos (terminología médica común) _____
- Reportado por investigador (i) ó paciente (p) _____
- Fecha de primera aparición (día, mes, año) _____
- Número de días en los que se presentó (si continúa anotar todos) _____
- Severidad : leve, moderado , severo _____
- Relación con el mal: (improbable, probable, posible) _____

VALORACION POR EL PACIENTE. En opinión; del paciente ha habido algún cambio en su enfermedad desde que empezó el tx.

Peor	<input type="text"/>	1
Sin mejoría	<input type="text"/>	0
Mejoria moderada	<input type="text"/>	1
Mejoria marcada	<input type="text"/>	2
Ya no hay lesiones	<input type="text"/>	3

5.-Valoración del investigador. En opinión del investigador ha habido algún cambio en su enfermedad del paciente desde que inició el tx.

Peor	<input type="text"/>	-1
Sin mejoría	<input type="text"/>	0
Mejoria moderada	<input type="text"/>	1
Mejoria marcada	<input type="text"/>	2
Ya no hay lesiones	<input type="text"/>	3

FOTOGRAFIA CLINICA DE CONTROL

No. de rollo _____ No. de foto _____

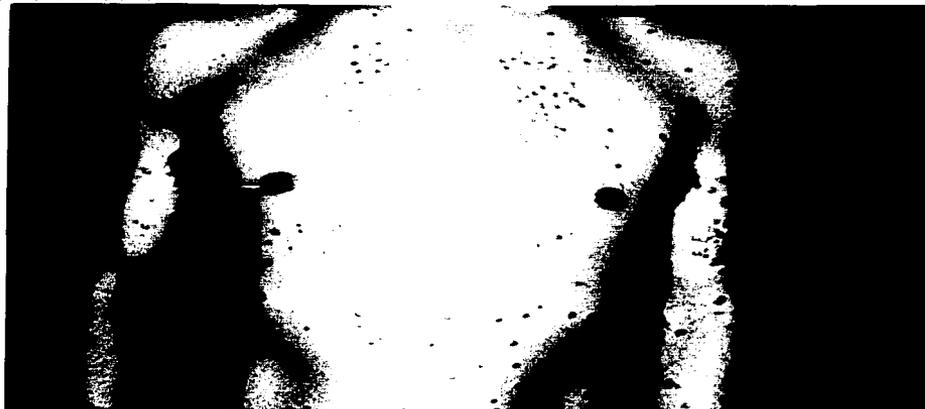
REPORTE DE TERMINACION DEL ESTUDIO:

RAZON POR LA CUAL EL PACIENTE SE DA DE BAJA DEL ESTUDIO.

- FIN DEL ESTUDIO.....
- PSORIASIS TOTALMENTE RESUELTA.....
- VOLUNTARIAMENTE.....
- DETERIORO DE LA PSORIASIS.....
- DETERIORO DEL MEDICO.....
- EFECTOS ADVERSOS IMPORTANTES.....
- CRITERIOS DE EXCLUSION SURGIDOS DURANTE EL ESTUDIO.....
- MUERTE DEL PACIENTE.....
- BAJA EQUISCENCIA:
 - NO ACUDIO A LAS VISITAS.....
 - SUSPENSION DEL TX. POR + DE 5D.....
 - OTRAS.....

EN CUALQUIERA DE LOS CASOS QUE MOTIVARON EL RETIRO DEL PACIENTE DEL ESTUDIO, DAR DETALLES:

FOLOS CLINICAS



Psoriasis en Gotas



Psoriasis Circinada



Psoriasis Verruciforme



Psoriasis Invertida



Psoriasis palmar



Psoriasis de más. Nótese las depresiones puntiformes



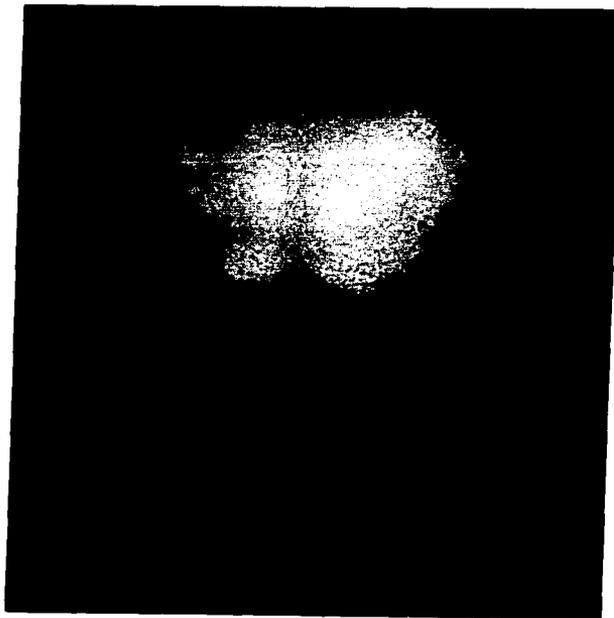
Psonasis de la cabeza



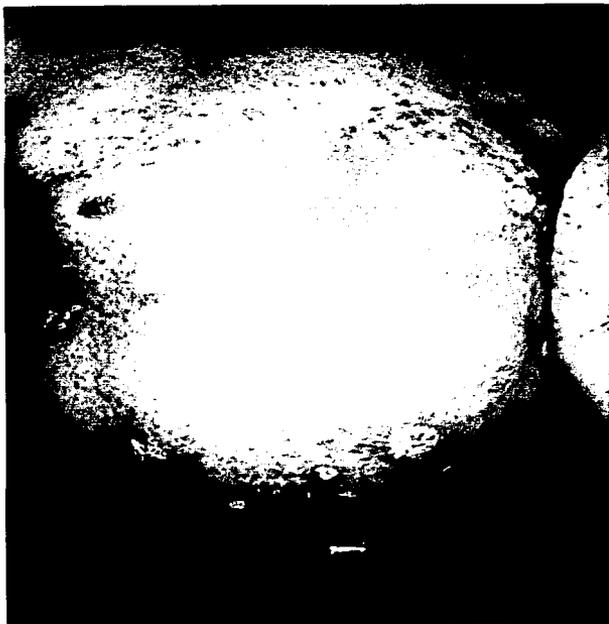
Psonasis de la cabeza



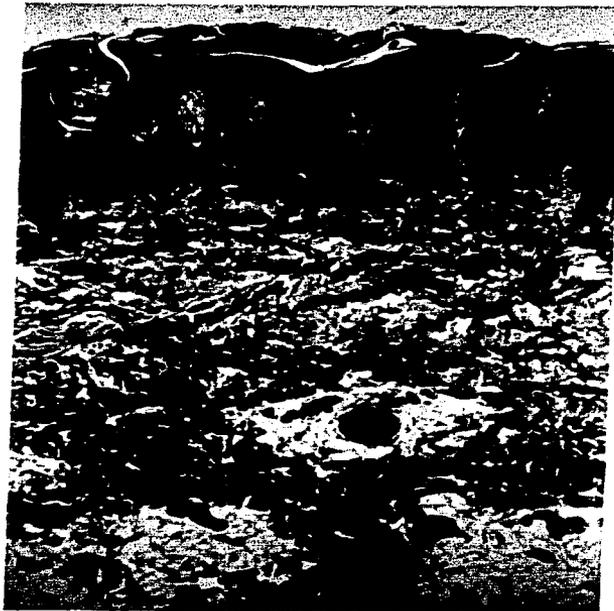
Psoriasis de la cara



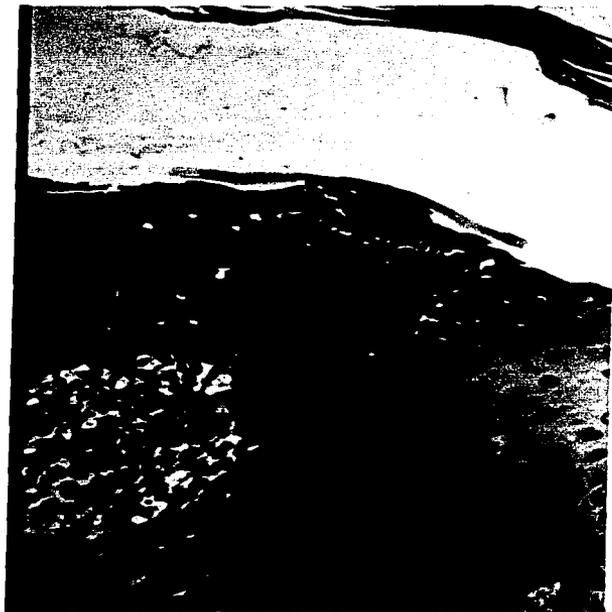
Psoriasis eritrodermica



Psoriasis pustulosa



Psoriasis aspecto microscópico. 4x



Psoriasis Microabsceso de Monro 40x

Psoriasis de la piel cabelluda tratada con piritionato de zinc



Antes

Psoriasis de la piel cabelluda tratada con piritionato de zinc



Después

Psoriasis de piel cabelluda tratada con alquitran de hulla



Antes

Psoriasis de piel cabelluda tratada con alquitran de hulla



Despues

BIBLIOGRAFIA

1. Rook. Tratado de Dermatología, 4° ed., Ediciones Dogma. S.A., 1989: 451, 1601-1669.
2. Saúl. Lecciones de Dermatología, 13° ed., Editores Mendez, México, 1993: 345-355.
3. Albarrán, SR. Psoriasis Tesis de Postgrado Centro Dermatológico Pascua, México 1964.
4. Del Corral DP. Psoriasis corticoesteropeada, Análisis de 40 casos. Tesis de postgrado Centro Dermatológico Pascua. México, 1979.
5. Soto VA. Tesis de Postgrado Centro Dermatológico Pascua. Psoriasis y Diabetes mellitus. México 1981.
6. Gencli SH. Tratamiento de la psoriasis , Tesis de postgrado Centro Dermatológico Pascua. México 1979.
7. Enriquez M. J. Tratamiento de la psoriasis con antralina. Tesis de postgrado Centro Dermatológico Pascua. México 1988.
8. Arenas R. Dermatología: atlas, diagnóstico y tratamiento. Mc Graw -Hill México 1987: 480-486.
9. Brandrup F, Hauge M, Henningsen K et al. Psoriasis in an unselected series of twins. Arch Dermatol. 1978; 114:874.
10. Anderson T.F. En Callen JP: Clinicas médicas de norteamérica: Tratamiento de las enfermedades dermatológicas. Ed. Interamericana México. 1982: 749-769.
11. Fitzpatrick, Dermatology in general medicine. 4° Ed., New York, Mc Graw-Hill. 1993:33-34,489-514.
12. Díaz JL, Arregui MA, Izur et al. Psoriasis en la infancia. Piel 1993; 8:86-91.
13. Lerner M R and Lerner AB. Congenital psoriasis. Arch Dermatol, 1972; 105: 598-602.
14. Ruiz Maldonado. Pediatric Dermatology Ed. Copyright by Grunestratton. 1989: 203-216.
15. Lebwohl M. Zanolli M. Psoriasis Dermatologic Clinics, 1995:4

16. Casanova JM and Marti RM. Inmunopatogénesis de la psoriasis. *Piel*. 1992; 7: 468-495
17. Hurwitz. *Clinical Pediatric Dermatology* 2° Ed. Saunders Company 1993: 105-116.
18. Camisa C. *Psoriasis* Blackwell Scientific Publications. First Published 1994.
19. Greaves W and Weinstein GD. Treatment of psoriasis. *Drug Therapy. The new England journal of medicine*. 1995; 332: 581-588.
20. Baker BS, Pokth S, Powles AV et al. Group A streptococcal antigen-specific T-lymphocytes in guttate psoriatic lesions. *Br J Dermatol* 1993; 128:493.
21. Griffiths CE, Voohees JJ, Nickoloff BJ. Characterization of intercellular adhesion molecule-1 and HLA-DR expression in normal and inflamed skin: Modulation by recombinant gamma, interferon and tumor necrosis factor. *J Am Acad Dermatol* 1988; 124: 1835-1842.
22. Al-Fouzan And Nanda A. A survey of childhood psoriasis in Kuwait. *Pediatric Dermatology* 1994; 11: 116-119.
23. Cluter LE, Bernstein J E and Soltani K. Trizigotic triplets and Dizigotic twins in a family with psoriasis. *Arch Dermatol* 1980; 116:718-719
24. Barna M, Snijdwint, Van Der Heijden et al. Characterization of lesional psoriatic Skin Tymphocyte clones. *Acta Derm Venereol (stockh)* 1994; 186: 9-11.
25. Mc Michael AJ. HLA-C and D antigens associated with psoriasis *Br J Dermatol* 1978; 98: 287-292.
26. Orozco CM, Tamayo SL, Duran Mc C et al. Psoriasis eritrodérmica y artropática con privación psicosocial. *Rev Mex Dermatol* 1991; 6: 447-450.
27. Thomsen M. HLA an disease. *Transplant Proc* 1979; 11: 633-637.
28. Brenner W, Gschnait F and Mayr W. HLA B13, B17, B37 and CW6 in psoriasis vulgaris: Association with the age of onset. *Arch Dermatol* 1978; 262: 337-339.
29. Kanwar AJ, Belhaj M, Bharijas et al. Psoriasis among Arabs: A study from Lybia. *J Dermatol* 1984; 11: 378-382.
30. Krulig L, Farber EM, Grumet FC et al. Histocompatibility (HLA) Antigens in Psoriasis. *Arch Dermatol* 1975; 11: 857-860.

31. Mc Michael A, Morhenn V, Payne R et al. HLA an D antigens associated with psoriasis. *Br J Dermatol* 1978; 98: 287-292.
32. Morhenn VB. HLA-DR. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 165-168.
33. Seignolet J, Sany J and Serre H. HLA antigens and arthropaties in psoriasis *Lancet* 1974, 1: 1350.
34. Seville R. Psoriasis and stress. *Br J Dermatol* 1978; 98: 151-153.
35. Farber E M, Nickoloff BJ, Recht B et al. Stress, simetry and psoriasis. Possible Role of neuropeptides. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 305-311.
36. Abel EA, DiGicco LM, Oremberg EK et al. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1007.
37. Naldi L, Parazzini F, Brevi A et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 212-217.
38. Mills CM, Srivastava Ed, Harvey IM et al. Smoking habits in psoriasis. A case control study. *Br J Dermatol* 1992; 127: 18-21.
39. Obuch ML, Maurer TA, Becker B et al. Psoriasis and human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol*, 1992; 27: 667-673.
40. Asalina A, Akasaki S, Nakagawa H et al. Specific nucleotide sequence of HLA-C in strongly associated with psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 254-258.
41. Bos JD. The pathomechanism of psoriasis; the skin immune system and cyclosporin. *Br J Dermatol*. 1988; 118: 141-155.
42. PlaceKe W, Haftek M, Thivolet J. Secuence of changes in psoriatic epidermis. *Acta Derm Venereol*, 1988; 68: 369-377.
43. Reeves W, Fisher D, Wisniewolski R. et al. Psoriasis and Raynaud's phenomenon associated with unusual U1 and U2 small nuclear ribonucleoprotein reactivity. *N Engl J Med* 1986; 315: 105-111.
44. Krueger G, Jederberg W, Ogden B et al. Inflammatory and immune cel function in psoriasis a subtle disorder. In vivo and vitro survey. *J Invest Dermatol*, 1978: 71: 189-194.

45. Kaminski M, Szmurlo A, Pawinska M, Jablonska S. Decreased natural killer cell activity in generalized pustular psoriasis (Von Zumbusch type). *Br J Dermatol* 1984; 110: 565-568.
46. Haftek M, Placek W, Thivolet J. Modifications of immunocompetent cells precede altered expression of epidermal differentiation antigens in psoriatic epidermis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 146: 20-25.
47. Bjerke J, Krough H, Matre R. Characterization of mononuclear cell infiltrates in psoriatic lesions. *J Invest Dermatol* 1978; 71: 340-343.
48. Cormane R, Hunyadi J, Hamerlink F. Therole of lymphoid cell and polymorphonuclear leukocytes in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 1976; 3: 247-253.
49. Skov L and Baadsgaard O. Superantigens. Do They Have a Role in Diseases? *Arch Dermatol* 1995; 131: 829-832.
50. Leung D, Walsh P, Giorno R et al. A Potencial Role for Superantigens in Phatogenesis of Psoriasis *J Invest Dermatol* 1993; 100: 225-228.
51. Bjerke JR. Subpopulations of mononuclear cell in lesion of psoriasis, lichen planus and discoïd lupus erythematosus studied using monoclonal antibodies. *Acta Dermato-Venereol (Stockh)* 1982; 62: 477-482.
52. Baker B, Swain A, Fry L et al. Epidermal T lymphocytes and HLA-DR expression in psoriasis. *Br J Dermatol* 1984; 110: 535-564.
53. Bos JD, Krieg SR. Psoriasis infiltrating cell immunophenotype: changes induced by PUVA or corticoid treatment in T-Cell subsets, Langerhans cell and interdigitating cell. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985; 65: 390-397.
54. Baker BS, Swain AF, Valdimarsson H et al. T cell subpoblations in the blood and skin of patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1984; 110:37.
55. Gottlieb AB. Immunologic mechanisms in Psoriasis *J Am. Acad Dermatol.* 1988; 18: 1376-1380.
56. Botella R. Linfocitos T Colaboradores 1 y 2: Su importancia en dermatologia. *Piel* 1996; 11: 60-63
57. Chin YH, Falanga V, Taylor JR et al. Adhesión of human helper / memory T cell subsets to psoriatic dermal endothelium. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 413-418.

58. Murphy GF, Shepard RS, Harrist T. Ultrastructural documentation of HLA-DR antigen reactivity in normal human acrosyringial epithelium. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 181-183.
59. Terui T, Aiba S, Tanaka T et al. HLA-DR antigen expression on Keratinocytes in lightly inflamed parts of psoriatic lesions. *Br J Dermatol* 1987; 116: 87-93.
60. Aiba S and Tagami H. HLA-DR antigen expression on the Keratinocyte surface in dermatoses characterized by lymphocyte exocytosis. *Br J Dermatol*. 1984; 111: 285-294.
61. Auböck J, Romani N, Grubauer G, et al HLA-DR expression on Keratinocyte is a common feature of diseased skin. *Br J Dermatol* 1986; 114: 465-472.
62. Fierlbeck G, Rassner G, Müller C, et al. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. *Arch Dermatol* 1990; 126: 351-355.
63. Wolfe JT, Singh A, Lessin S et al. De novo development of psoriatic plaques in patients receiving interferon alfa for treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Am acad Dermatology* 1995; 32: 887-893.
64. Nickoloff B. The role of interferon gamma in cutaneous trafficking of lymphocytes with emphasis on molecular and cellular events. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1835
65. Azaña JM, Fernández de MR y Harto A. Fotoquimioterapia extracorpórea (II): Aplicaciones terapéuticas. *Piel* 1994; 9: 155-160.
66. Portales D, Torres B, Baranda L y Cols. Moléculas de adhesión celular y piel. *Dermatología Rev Mex* 1995; 39: 30-37.
67. Nickoloff BJ. The cytokine network in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 871-884.
68. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR et al. Immunocompetent cell in psoriasis; in situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res* 1983; 275: 181-188.
69. Bos J D, Van garderen J D, Krieg S R et al. Different in situ distribution patterns of dendritic cells having Langerhans (T6+) and interdigitating (RFD1+) cell immunophenotype in psoriasis, atopic dermatitis and other inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 358-362.

70. Barreman IM and Sibley J. Role of the microcirculation in the treatment y pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 12-18.
71. Majewski S, Tigalowna M, Jablonska S et al. Serum samples from patients with active psoriasis enlance lymphocyte-induced angiogenesis and modulate endothelial cell proliferation. *Arch Dermatol* 1987; 123: 221-224.
72. Auer T, Bacharach M, El-Gamal et al. The hiperfusion of the psoriatic plaque. Correlates Histologically with Dilatation of Vessels *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 186: 30-32.
73. Nickoloff BJ and Griffiths CE. Lymphocyte trafficking in psoriasis: a new perspective emphasizing the dermal dendrocyte with active dermal recruitment mediated via endothelial cells followed by intra-epidermal T cell activation. *J Invest Dermatol* 1990; 95(supl): 35-37.
74. Baker BS and Fry L. The immunology of psoriasis. *British Journal of Dermatology* 1992; 126: 1-9.
75. Cooper KD. Psoriasis: Leucocytes and Cytokines *Dermatologic Clinics* 1990; 8: 737-744.
76. Puig LI. Tratamiento de la psoriasis con factor de necrosis tumoral humano recombinante. *Piel* 1992; 7: 62-63.
77. Takematsu H, Osawa H, Yoshimura T et al. Systemic TNF administration in psoriatic patients: a promising therapeutic modality for severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1991; 24: 209-210.
78. Creaven PJ, Stoll HL. Response to tumor necrosis factor in two cases of psoriasis. *J Am Dermatol* 1991; 24: 755-737.
79. Gomi T, Shiohara T, Munakata T et al. Interleukin 1 alpha, tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 827-830.
80. Shiohara T, Imanishi K, Sagawa Y et al. Differential effects of cyclosporine and etretinate on serum cytokine levels in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 568-574.
81. Bekassy Z, Astedt B. Carbon dioxide laser vaporization of plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1986; 114: 489-492.

82. Harrison PV, Walker GB, Davies JE. Trauma for psoriasis. *Lancet*. 1985; 2: 1063-1064.
83. Kiil J, Sogaard H. Surgical treatment of psoriasis *Lancet*. 1985; 2: 16-18.
84. Scoggins RB. Gryotherapy of psoriasis. *Arch dermatol* 1987; 123: 427-428.
85. Katamaya H and Kawada A. Exacerbations of psoriasis induced by indomethacin. *J Dermatol* 1981; 8: 323-327.
86. Sheehan-Dare RA, Goodfield JD, Rowel NR. The effect of oral indomethacin on psoriasis treated with the Ingram regimen. *Br J Dermatol* 1991; 125: 253-255.
87. Arenas. Atlas diagnóstico y tratamiento 2º Ed, Mc Graw-Hill Interamericana, 1996: 415-422.
88. Ackerman. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases* Copyright 1936: 251-257, 576-578.
89. Domonkos A, Andrews N. *Tratado de dermatología*. Salvat Mex. 1982: 228-246.
90. Baran R. *The Nail in dermatological Diseases*. Scientific publications editorial offices 1984: 157-168.
91. Scher RK. Psoriasis of the nail. *Dermatologic Clinics* 1985; 3: 387-394.
92. Kuijpers AL, Van-Baar HM, Van-Gasselt MW et al. The hair root pattern after calcipotriol treatment for scalp psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 388-390.
93. Runne U, Kroneisen Wiersman P. Psoriatic alopecia: acute and chronic hair loss in 47 patients with scalp psoriasis. *Dermatology* 1992; 185: 82-87.
94. Braun FO and Ruzicka T. Psoriatic arthritis. *Int J Dermatol* 1994, 33: 320-322.
95. Du Vivier A. *Atlas of clinical Dermatology*, 2º Ed. Copyright 1993: 5.1-5.10
96. Maurer TA, Zackhein HS, Tuffanelli L et al. The use of metotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infections *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 372-375.
97. Diez LF, Del Hoyo GM, Flores PB. Psoriasis asociado al SIDA. Respuesta al tratamiento con zidovudina. *Actas dermo-sif* 1989; 80: 609-611.
98. De Missa RF, Azaña JM, Harto et al. Psoriatic Arthritis: one year of treatment with extracorporeal Photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 1037-1038.
99. Lever WF. *Histopatología de la piel*. 7º ed, Editorial Inter-medica SAICI, Buenos Aires 1991: 101,106,148-156.

100. Campas. Terapéutica dermatológica. Tesis de post grado Centro Dermatológico Pascua México 1964.
101. Goodman y Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica 7° ed. Editorial Panamericana 1988.
102. Corral GM Estudio semicerrado comparativo simultáneo: DDS, VS meclofenamato de sodio en psoriasis. Tesis de post grado Centro Dermatológico Pascua. México 1985.
103. Ochoa HL. Alquitrán de hulla en dermatología. Util u obsoleto. *Dematología Rev Mex* 1989; 33: 316-320.
104. Drake L, Ceilley R, Cornehson R et al. Guildermes of care for Psoriasis. *J Am Dermatol* 1993; 28: 623-627.
105. Goodman M, White G, Mc Cormick A et al. Ciclosporine Therapy for psoriasis: A cell cycle-derived dosing schedule. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 594-598.
106. Lebwohl M, Abel E, Zanolli M et al. Topical therapy for psoriasis. *Int J Dermatol* 1995; 14: 673-684.
107. Reichert U, Jaques Y, Graugerest M et al. Antirespiratory and antiproliferative activity of anthralin in cultured human Keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 130-134.
108. Jaques Y, Reichert U. Effects of anthralin and analogues on growth and thymidine incorporation in human skin fibroblasts. *Br J Dermatol* 1981; 105 (suppl 20): 45-48.
109. Raab WP: Ingram method; the precursor of photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1981; 105 (suppl 20): 77-81.
110. Gottlieb AB, Khandke L, Krane JF et al. Anthralin decreases Keratinocyte TGF-alpha expression and EGF-receptor binding in vitro. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 680-685.
111. Aliaga A. Psoriasis: Ensayo clinico de un aerosol de uso tópico. Hospital general Valencia.
112. Escobar RC. Corticoterapia tópica. Usos y abusos. *Dermatología Rev Colombiana* 1992; 1: 175-185.
113. Shigeto Morimoto et al. Psoriasis in vit D3: A review of our experience. *Arch Dermatol* 1989; 125: 231-234.

114. Nishimura M, Hori Y, Nishiyama S et al. Topical 1 α 24 (R) dihydroxyvitamin D3 for the treatment of psoriasis. Review of the literature. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 255-261.
115. Ransey CA, Berth-Jones J, Brundin G et al. Longterm use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis. *Dermatology* 1994; 189: 260-264.
116. Kragballe K. Treatment of psoriasis with calcipotriol and other vitamin D analogues. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 1001-1008.
117. Bittner B, Bleeher SS, Mac Neil S. 1,25 (OH)₂ D3 increases intracellular calcium in human Keratinocytes. *Br J Dermatol* 1991; 124: 230-235.
118. Mallet RB, Coulson IH, Purkis PE et al. An immunohistochemical analysis of the changes in the immune infiltrate and Keratin expression in psoriasis treated with calcipotriol compared betamethasone ointment. *Br J Dermatol* 1990; 123: 837.
119. Mozzanica N, Cuttaneo A, Schmith E et al. Topical calcipotriol (MC 903) for psoriasis: A Clinical study. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1994; suppl 186: 169-170.
120. Kragballe K, Gjertsen BT, De Hope D et al. Double-blind, right-left comparison of calcipotriol and Betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet* 1991; 337: 193-196.
121. Cunliffe WJ, Claudy A, Fairiss G et al. A multicentre comparative study of calcipotriol and betamethasone 17-valerate in patients with psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 736-743.
122. Gamborg NP. Calcipotriol or clobetasol propionate occluded with a hydrocolloid dressing or treatment of nummular psoriasis. *Acta Dermo Venereol (Stockh)* 1993; 73: 394.
123. Kragballe Fogh K. Long-Term efficacy and tolerability of topical calcipotriol in psoriasis. *Arch Dermatol Venereol (Stock)* 1991; 71: 475-478.
124. Bruce S, Epinette W, Funicella T. Comparative study of calcipotriene (MC 903) ointment and fluocinonide ointment in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 735-759.
125. Berardesca E, Vignoli G, Farinelli N et al. Topical calcipotriol vs clobetasol: Instrumental findings. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; suppl 186: 178.

126. Drake L, Ceilley R, Cornehson R et al. Guildermes of care for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 623-627.
127. Boyd A, Neldner K. Hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol*, 1991; 25: 518-524.
128. Layton A, sheeham R et al. Hydroxyurea in the management of therapy resistant psoriasis. *Br J Dermatol* 1989; 121: 647-653.
129. Mazzanti G, Coloni L, De Sabbata et al. Methotrexate and Cyclosporin Combined Therapy in severe Psoriatic Arthritis. A pilot study. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; suppl 186: 116-117.
130. Jeffes EWB, Mc Cullough JL, Pitelkow MR et al. Methotrexate. therapy of psoriasis: Differential sensitivity of proliferating lymphoid and epitelial cells to the citotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 183-188.
131. Roenigk H, Auerbach R et al. Methotrexate in psoriasis: Revised guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 145-156.
132. Van-Dooren GR, Kuijpers AL, Mulder J et al. Methotrexate visited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 204-210.
133. Collins P, Rogers S: The efficacy of methotrexate in psoriasis. A review of 40 cases. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 257.
134. Sinnett M, and Groff G. Methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 745-748.
135. Duhra P. Treatment of gastrointestinal syntoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 466-469.
136. Evans W and Christensen M. Drug interactions with methotrexate. *J Rheumatol* 1985; 12: 15-20
137. Thomas D and Dover J Pancytopenia induced by the interaction between methotrexate and trimethoprim-Sulfamethoxazole. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 1055-1056.
138. Dawson T and Ryan P. Pneumocytis carinii pseudomona following Cyclosporine A and methotrexate treated rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 997
139. Witty L, Steiner F et al. Disseminated histoplasmosis in patients reiciving low-dose methotrexate therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 91-93

140. Van Joost TH, Bod JD, Heule F et al. Lowdose cyclosporin A in severe psoriasis a doble-blind study. *Br J Dermatol* 1988; 118: 183-190.
141. Schreier MH. Immunophilins and Immunosuppression by cyclosporins and macrolide structures. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 186: 100
142. Bos J.D. Cyclosporin and alternative cyclical immunosuppressants in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 186: 103
143. Finzi AF. The Modern Approach: new combined treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 186: 105-106.
144. Drens E, Van Joosf, Heymans et al Effects os cyclosporine on cytokines and cytokines receptors in psoriasis *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 947-953.
145. Pelueso AM, Bardazzi F, Tosti A et al. Intermittent Cyclosporin A treatment of severe plaque psoriasis: Long-term follow-up of 26 patients *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 186: 90-91.
146. Garcovich A, Gatti M, Pompili A et al. Short-term Treatment with cyclosporin in severe psoriasis: Four years of experience. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 186: 92-93
147. Grossman RM, Thivolet J, Claydy A et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: Resuets of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 68-74
148. Mihatsch MJ and Wolff K: Report of a meeting consensus conference of cyclosporin A for psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 622.
149. Saunder HM, Morris LF, Phillips CM et al. The annual cost of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 422
150. Gómez BI, Fernández de MR, Harto C A et al. PUVA-terapia tópica. *Piel* 1993; 8: 359-363.
151. Shapiro. Alopecia areata. *Dermatology Clinics* 1993;1:41-48.
152. Torras EH. Efectos Secundarios de PUVA-terapia. *Piel* 1987; 2: 503-511.
153. Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN et al. The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis: Results of Etretinate Follow-up Study. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 44-52.

154. Orfanos CE. Retinoids and psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1984; 112: 37-41
155. Fernández Vozmediano. Retinoids Ed. Roche, México
156. Buendía EA, Sanchez HG, Serrano OS. Tratamiento de psoriasis con Re-PUVA. *Actas Dermo-Sif.* 1987; 78: 283-286
157. Lambert WE, Meyer E, De Leenheer AP et al. Pharmacokinetics of Acitretin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 186: 122-123..
158. Giannetti A. Acitretin: The Italian Experience. *Acta Dermo Venereol (Stockh)* 1994; 186: 126.
159. Lowe NJ and David M. New retinoids for dermatologic diseases, uses and toxicity. *Dermatol Clinics* 1988; 6: 539-552.
160. Berth Shuttleworth D, Hutchinson PE. A study of etretinate alopecia. *Br J Dermatol* 1990; 122: 751-755